Экселон



Код АТХ:

- N06DA03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ривастигмин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы непрозрачные, размер №2, желтого цвета, с маркировкой на корпусе "EXELON 1,5 mg" красными чернилами радиально; содержимое капсул - порошок от почти белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
ривастигмин (в форме гидротартрата)	1.5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (измельченный порошок), целлюлоза микрокристаллическая (гранулированный порошок).

Состав оболочки капсулы: железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.

Капсулы непрозрачные, размер №2, оранжевого цвета, с маркировкой на корпусе "EXELON 3 mg" красными чернилами радиально; содержимое капсул - порошок от почти белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
ривастигмин (в форме гидротартрата)	3 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (измельченный порошок), целлюлоза микрокристаллическая (гранулированный порошок).

Состав оболочки капсулы: железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин, железа оксид красный (E172).

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.

Капсулы непрозрачные, размер №2, красного цвета, с маркировкой на корпусе "EXELON 4,5 mg" белыми чернилами радиально; содержимое капсул - порошок от почти белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.

ривастигмин (в форме гидротартрата)	4.5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (измельченный порошок), целлюлоза микрокристаллическая (гранулированный порошок).

Состав оболочки капсулы: железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин, железа оксид красный (E172).

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.

Капсулы непрозрачные, размер №2, с крышечкой красного и корпусом оранжевого цвета, с маркировкой на корпусе "EXELON 6 mg" красными чернилами радиально; содержимое капсул - порошок от почти белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
ривастигмин (в форме гидротартрата)	6 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (измельченный порошок), целлюлоза микрокристаллическая (гранулированный порошок).

Состав оболочки капсулы: железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин, железа оксид красный (E172).

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.

Раствор для приема внутрь прозрачный, желтого цвета.

	1 мл
ривастигмин (в форме тартрата)	2 мг

Вспомогательные вещества: натрия бензоат, лимонная кислота безводная, натрия цитрат, дигидрат порошок, хинолин желтый WS (E104), вода очищенная.

50 мл - флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозатором - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Вегетотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы головного мозга, применяемый для лечения болезни Альцгеймера и деменции при болезни Паркинсона. Было показано, что ривастигмин замедляет разрушение ацетилхолина, вырабатываемого функционально сохранными нейронами. При этом ривастигмин селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе, и, таким образом, способствует улучшению холинергической нервной передачи. 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 ч. После достижения максимального ингибирующего эффекта активность фермента возвращается к исходному уровню примерно через 9 ч. Показано, что активность бутирилхолинэстеразы в СМЖ у молодых здоровых добровольцев ингибируется обратимо и восстанавливается до исходной через 3.6 ч. У пациентов с болезнью Альцгеймера ингибирование ривастигмином активности ацетилхолинэстеразы в СМЖ имеет дозозависимый характер в изученном диапазоне доз (а именно до наивысшей дозы по 6 мг 2 раза/сут). Ингибирование бутирилхолинэстеразы также дозозависимо; доза 6 мг 2 раза/сут вызывает снижение активности фермента более чем на 60% по сравнению с исходной. Данный эффект Экселона сохранялся на протяжении 12 мес терапии (максимальный изученный период). Была показана статистически значимая корреляция между степенью ингибирования Экселоном обоих ферментов в СМЖ и изменениями когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера; при этом, именно ингибирование бутирилхолинэстеразы в СМЖ достоверно и стабильно коррелирует с улучшениями результатов тестов памяти, внимания и быстроты реакции.

Эффективность терапии Экселоном при болезни Альцгеймера была показана у больных с легкой и умеренной

выраженностью деменции (балл по краткой шкале оценки психического статуса - 10-24). По данным клинических исследований терапия Экселоном приводит к значимому улучшению когнитивных функций (внимания, памяти, речи), функционального статуса и активности в повседневной жизни, а также к снижению степени тяжести заболевания и выраженности психических и поведенческих проявлений (таких как ажитация, плаксивость, иллюзии, галлюцинации). Исследования показали, что эффект терапии Экселоном отмечается приблизительно на 12-й неделе и сохраняется в течение 6 месяцев терапии, при этом за аналогичный период времени в группе пациентов, получавших плацебо, наблюдалось ухудшение соответствующих показателей.

При деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, эффективность Экселона была продемонстрирована в плацебо контролируемом исследовании длительностью 24 недели у пациентов с легкой и умеренной степенью деменции (балл по краткой шкале оценки психического статуса - 10-24). У пациентов, получавших Экселон, наблюдалось улучшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи), при этом у пациентов, получавших плацебо, аналогичные показатели ухудшались (различия статистически значимы).

Фармакокинетика

Всасывание

Ривастигмин быстро и полностью всасывается. C_{max} в плазме достигается примерно через 1 ч. 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%. При приеме препарата вместе с пищей всасывание ривастигмина замедляется (время достижения C_{max} увеличивается на 74 мин); C_{max} снижается на 43%; при этом AUC увеличивается приблизительно на 9%.

Распределение

Ривастигмин связывается с белками плазмы в слабой степени (приблизительно на 40%). Легко проникает через ГЭБ. Кажущийся V_d составляет 1.8-2.7 л/кг.

Метаболизм

Ривастигмин быстро и в значительной степени метаболизируется ($T_{1/2}$ из плазмы составляет около 1 ч), главным образом, путем гидролиза холинэстеразой с образованием декарбамилированного метаболита. In vitro у этого метаболита установлена минимальная способность ингибировать ацетилхолинэстеразу (<10%). В соответствии с данными, полученными in vitro и в экспериментальных исследованиях, основные изоферменты цитохрома P450 вовлечены в метаболизм ривастигмина в минимальной степени. Этим данным соответствуют и наблюдения, свидетельствующие об отсутствии у человека взаимодействия ривастигмина с лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии цитохрома P450.

Выведение

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

Фармакокинетика у больных пожилого возраста

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

Показания к применению:

— слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа (вероятная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера);

— слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона.

Относится к болезням:

- Деменция

Противопоказания:

— возраст до 18 лет (для капсул);

— повышенная чувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата или другим компонентам

препарата.

Экселон противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку его применение в данной популяции не изучено.

Экселон, как и другие холиномиметические средства, следует применять с *осторожностью* у больных с СССУ или нарушениями проводимости (синоатриальная блокада, AV-блокада).

Холинергическая стимуляция может повышать секрецию соляной кислоты в желудке, приводить к усилению обструкции мочевыводящих путей и обострению судорожного синдрома, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении Экселона больным, предрасположенным к этим состояниям.

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

Принимая во внимание фармакодинамические свойства Экселона, его не следует назначать одновременно с другими холиномиметическими препаратами.

В период подбора дозы, так же, как и при применении других холиномиметиков, нежелательные явления отмечались в течение короткого периода после повышения дозы. Степень выраженности нежелательных явлений может снижаться в ответ на снижение дозы препарата. В противном случае Экселон следует отменить.

Способ применения и дозы:

Экселон следует принимать 2 раза/сут, во время завтрака и ужина.

Начальная доза составляет по 1.5 мг 2 раза/сут. При применении препарата у больных, особенно чувствительных к воздействию холинергических препаратов, лечение следует начинать с применения препарата в дозе 1 мг 2 раза/сут.

Подбор дозы

Начальная рекомендуемая доза - по 1.5 мг 2 раза/сут. Если по прошествии минимум 2 недель лечения отмечается хорошая переносимость этой дозы, она может быть увеличена до 3 мг 2 раза/сут. В случае хорошей переносимости принимаемой больным дозы возможно дальнейшее ее увеличение - до 4.5 мг 2 раза/сут и далее до 6 мг 2 раза/сут - с интервалом времени не менее 2 недель после каждого увеличения дозы.

Нежелательные явления, а именно тошнота, боли в животе, снижение аппетита или снижение массы тела, наблюдающиеся во время лечения, могут уменьшиться после пропуска приема 1 или нескольких доз препарата. Если же нежелательные явления сохраняются, суточную дозу препарата следует снизить до предыдущей хорошо переносимой больным дозы.

Поддерживающая доза составляет от 1.5 до 6 мг 2 раза/сут. С целью достижения наилучшего терапевтического эффекта дозу препарата следует сохранять на максимальном хорошо переносимом уровне.

Максимальная суточная доза составляет по 6 мг 2 раза/сут.

Возобновление приема препарата после перерыва. Если перерыв в приеме препарата составил несколько дней и более, возобновлять лечение следует с начальной дозы для уменьшения риска возобновления побочных реакций (например, тяжелой рвоты). Постепенное увеличение дозы проводят ступенчато, как описано выше.

У **пациентов с нарушениями функции почек или печени** коррекции режима дозирования препарата не требуется.

Способ применения раствора для приема внутрь

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

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

Побочное действие:

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

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, получавших терапию Экселоном, отмечались нежелательные реакции, указанные в таблице 1. Частота возникновения нежелательных явлений оценивалась следующим образом: очень часто (≥10%), часто (≥1-10%), иногда (≥0.1% - <1%), редко (≥0.01-0.1%), очень редко (<0.01%), включая

отдельные сообщения.

Таблица 1.

Побочный эффект	Частота встречаемости
Инфекции и инвазии	
Инфекции мочевыводящих путей	Очень редко
Со стороны ЦНС	
Головокружение	Очень часто
Головная боль	Часто
Сонливость	Часто
Тремор	Часто
Ажитация (тревожное возбуждение)	Часто
Спутанность сознания	Часто
Бессонница	Иногда
Депрессия	Иногда
Обморок	Иногда
Судороги	Редко
Галлюцинации	Очень редко
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
Аритмия (брадикардия, AV-блокада, фибрилляция, тахикардия)	Очень редко
Стенокардия, инфаркт миокарда	Редко
Выраженное повышение АД	Очень редко
Со стороны пищеварительной системы	
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Потеря аппетита	Очень часто
Боли в животе и диспепсия	Часто
Нарушения лабораторных показателей функции печени	Иногда
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	Редко
Кровотечения из ЖКТ	Очень редко
Тяжелая рвота, приводящая к разрыву пищевода	Очень редко
Панкреатит легкой степени выраженности	Очень редко
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Повышенная потливость	Часто
Сыпь	Редко
Со стороны организма в целом	
Повышенная утомляемость и астения	Часто
Общее недомогание	Часто
Случайные падения	Иногда
Прочее	
Уменьшение массы тела	Часто

Частота возникновения и степень выраженности нежелательных явлений, как правило, увеличиваются с повышением дозы.

Нижеперечисленные побочные реакции наблюдались только при применении Экселона в форме трансдермальной терапевтической системы: нарушение мозгового кровообращения, делирий (иногда).

В таблице 2 суммированы нежелательные явления, зарегистрированные в 24-недельном клиническом исследовании Экселона у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона.

Таблица 2.

Побочные явления у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона (≥ 5% в группе, принимавшей Экселон)	**Экселон n (%)**	**Плацебо n (%)**
Общее количество пациентов, принимавших участие в исследовании	362 (100)	179 (100)
Число пациентов, у которых отмечены нежелательные явления	303 (83.7)	127 (70.9)
Тошнота	105 (29.0)	20 (11.2)

Рвота	60 (16.6)	3 (1.7)
Диарея	26 (7.2)	8 (4.5)
Потеря аппетита	22 (6.1)	5 (2.8)
Головокружение	21 (5.8)	2 (1.1)

В таблице 3 указана частота развития явлений, указывающих на ухудшение течения болезни Паркинсона, зарегистрированных в 24-недельном клиническом исследовании Экселона у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона.

Таблица 3.

Явления, указывающие на ухудшение течения болезни Паркинсона, у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона	**Экселон n (%)**	**Плацебо n (%)**
Общее количество пациентов, принимавших участие в исследовании	362 (100)	179 (100)
Число пациентов, у которых отмечены явления, указывающие на ухудшение течения болезни Паркинсона	99 (27.3)	28 (15.6)
Тремор	37 (10.2)	7 (3.9)
Падения	21 (5.8)	11 (6.1)
Болезнь Паркинсона (ухудшение)	12 (3.3)	2 (1.1)
Повышенная секреция слюны	5 (1.4)	0
Дискинезия	5 (1.4)	1 (0.6)
Паркинсонизм	8 (2.2)	1 (0.6)
Гипокинезия	1 (0.3)	0
Нарушение движения	1 (0.3)	0
Брадикинезия	9 (2.5)	3 (1.7)
Дистония	3 (0.8)	1 (0.6)
Нарушение походки	5 (1.4)	0
Мышечная ригидность	1 (0.3)	0
Нарушение равновесия	3 (0.8)	2 (1.1)
Мышечная скованность	3 (0.8)	0
Дрожание	1 (0.3)	0
Моторная дисфункция	1 (0.3)	0

Передозировка:

Случайная передозировка препарата в большинстве случаев не сопровождалась какими-либо клиническими проявлениями; почти все эти пациенты продолжали лечение Экселоном.

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, выраженное повышение АД, галлюцинации. Учитывая ваготонический эффект ингибиторов холинэстеразы на ЧСС, нельзя исключить возникновение брадикардии и/или обморочных состояний. В одном случае было принято 46 мг препарата; после консервативного лечения через 24 ч наблюдалось полное выздоровление.

Лечение: поскольку период полувыведения ривастигмина из плазмы составляет около 1 ч, а длительность ингибирования ацетилхолинэстеразы составляет около 9 ч, в случаях бессимптомно протекающей передозировки рекомендуется не применять Экселон в течение последующих 24 ч. Если передозировка сопровождается выраженной тошнотой и рвотой, следует рассмотреть вопрос о применении противорвотных средств. При необходимости проводят симптоматическую терапию.

При значительной передозировке может быть применен атропина сульфат, начальная доза которого составляет 0.03 мг/кг в/в; последующее дозирование зависит от клинического эффекта. Применение скополамина в качестве антидота не рекомендуется.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность применения Экселона при беременности у человека до настоящего времени не установлена, поэтому препарат можно назначать при беременности только в тех случаях, когда ожидаемый успех лечения превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли ривастигмин с грудным молоком. Поэтому во время применения препарата следует отказаться от грудного вскармливания.

Экспериментальные исследования показали, что ривастигмин не имеет тератогенных свойств.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Ривастигмин метаболизируется преимущественно путем гидролиза при участии эстераз. Метаболизм препарата при участии основных изоферментов цитохрома Р450 происходит в минимальной степени. Следовательно, ожидать фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием данных ферментов, не приходится.

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

Одновременное применение Экселона с такими часто используемыми препаратами, как антациды, противорвотные средства, противодиабетические средства, антигипертензивные средства центрального действия, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты, оказывающие положительное инотропное действие, антиангинальные средства, НПВС, эстрогены, анальгетики, бензодиазепины и антигистаминные средства, не сопровождалось какими-либо изменениями кинетики Экселона или повышением риска возникновения нежелательных явлений.

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

Особые указания и меры предосторожности:

Как и при применении других холиномиметиков, при приеме ривастигмина возможно развитие экстрапирамидных расстройств или увеличение их выраженности. При применении ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона отмечалось увеличение выраженности двигательных нарушений (включая брадикинезию, дискинезию, нарушения походки), а также повышение частоты и степени тяжести тремора (потребовавшие в ряде случаев отмены терапии препаратом). Следует регулярно контролировать состояние пациентов для выявления данных нежелательных явлений.

Ривастигмин может оказывать влияние на активность антихолинергических и холиномиметических препаратов.

В состав раствора для приема внутрь входит натрия бензоат. Бензойная кислота оказывает незначительное раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки и при попадании в глаза.

Использование в педиатрии

Применение Экселона у детей не изучалось, поэтому, назначать препарат детям не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

У **пациентов с нарушениями функции почек** коррекции режима дозирования препарата не требуется.

При нарушениях функции печени

Экселон противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку его применение в данной популяции не изучено.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в возрасте до 18 лет (капсулы).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C; не замораживать. Флакон следует хранить в вертикальном положении.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ekselon