

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**ЭКСЕЛОН®**

*Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать применение этого лекарства.*

*Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*

*Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

*Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛСР-007020/08

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Экселон®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН):** ривастигмин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** трансдермальная терапевтическая система

**СОСТАВ**

1 трансдермальная терапевтическая система (ТТС) 4,6 мг/24 ч, 5 см<sup>2</sup> / 9,5 мг/24 ч, 10 см<sup>2</sup> содержит:

*Лекарственный слой: действующее вещество – ривастигмин 9,00 мг / 18,00 мг;*

*вспомогательные вещества: D,L- $\alpha$ -токоферол 0,03 мг / 0,06 мг, метилметакрилата и бутилметакрилата сополимер 6,00 мг / 12,00 мг, акриловой кислоты сополимер 14,97 мг / 29,94 мг;*

*клеящий слой: силиконовый сополимер 14,84 мг / 29,67 мг, диметикон (силиконовое масло 12,500 cSt) 0,15 мг / 0,30 мг, D,L- $\alpha$ -токоферол 0,015 мг / 0,03 мг;*

*полимерные пленки: подложка из полиэтилентерефталата, 23 мкм: 5 см<sup>2</sup>, 10 см<sup>2</sup>; защитная фторполимерная полиэтилентерефталатная пленка, 75 мкм: 10,13 см<sup>2</sup>, 20,25 см<sup>2</sup>.*

**ОПИСАНИЕ:**

Трансдермальная терапевтическая система с подложкой бежевого цвета, двойным адгезивным слоем и прямоугольной защитной пленкой внахлест, с углублениями, круглая. На подложке ТТС надпечатка: «АМСХ» для дозировки 4,6 мг/24 ч, «ВНДИ» для дозировки 9,5 мг/24 ч.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** холинэстеразы ингибитор

**Код АТХ:** N06DA03

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### ***Фармакодинамика***

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. 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 бета-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.

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 быстроты реакции.

Применение трансдермальной терапевтической системы (ТТС) Экселон<sup>®</sup> у пациентов с легкой и умеренной выраженностью деменции при болезни Альцгеймера (10-20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), 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.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

Абсорбция ривастигмина из ТТС Экселон<sup>®</sup>, происходит медленно. После применения первой дозы препарата время достижения определяемой концентрации ривастигмина составляло 0.5-1 ч. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме достигается через 10-16 ч. После достижения  $C_{max}$  концентрация в плазме крови медленно снижается в оставшийся 24-часовой период применения ТТС Экселон<sup>®</sup>.

Равновесная концентрация ривастигмина в плазме крови после замены использованной ТТС Экселон<sup>®</sup> на новую медленно снижается в среднем в течение приблизительно 40 мин, пока абсорбция действующего вещества из вновь наклеенной ТТС Экселон<sup>®</sup> не начинает преобладать над элиминацией. После чего плазменная концентрация ривастигмина начинает медленно подниматься и вновь достигает максимума приблизительно через 8 ч. 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 ТТС Экселон<sup>®</sup>, в диапазоне доз от 4,6 мг/24 часа 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 ТТС Экселон<sup>®</sup>.

При увеличении дозировки от ТТС Экселон<sup>®</sup> 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) ( $(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$ ) при применении ТТС Экселон<sup>®</sup> 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 6мг/сутки и 4.15 для дозировки 12 мг/сутки).

Количество ривастигмина, высвобождающееся в течение 24 часов из ТТС Экселон<sup>®</sup> (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).

Экселон<sup>®</sup> ТТС 9,5мг/24 ч эквивалентен применению капсул для приема внутрь препарата Экселон<sup>®</sup> внутрь в дозе 6 мг 2 раза в сутки (12 мг в день).

При непосредственном сравнении применения 1 дозы препарата ТТС Экселон<sup>®</sup> и капсул для приема внутрь межсубъектная вариабельность  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24ч}$  ривастигмина составляла 43% и 49% для ТТС Экселон<sup>®</sup> и 74% и 103% для капсул, соответственно. При многократном применении и достижении равновесного состояния межпопуляционная вариабельность  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24ч}$  ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера была так же значительно ниже для ТТС Экселон<sup>®</sup> по сравнению с капсулами для приема внутрь: 45% и 43% для трансдермальной терапевтической системы 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 больными 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 ТТС Экселон<sup>®</sup> в течение 24-часового периода аппликации - на кожу (около 50% от содержания препарата). Наибольший показатель  $AUC_{\infty}$  ривастигмина и метаболита NAP266-90 отмечался при наклеивании ТТС Экселон<sup>®</sup> на верхнюю половину спины, грудной клетки или на плечо,  $AUC_{\infty}$  снижался на 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 ТТС Экселон<sup>®</sup> 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

### *Метаболизм*

Ривастигмин быстро и в значительной степени метаболизируется с периодом полувыведения из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ) около 3.4 ч после удаления трансдермальной терапевтической системы. Элиминация ограничивалась степенью абсорбции ривастигмина (flip-flop кинетика), что объясняет увеличение  $T_{1/2}$  после использования ТТС Экселон® (3.4 ч) по сравнению с пероральным или внутривенным введением (1.4 и 1.7 ч соответственно) препарата. 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 трансдермальной терапевтической системы 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).

### *Выведение*

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

### *Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста*

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

### *Фармакокинетика у пациентов с нарушениями функции печени*

Изучение применения ТТС Экселон®, 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.

#### *Фармакокинетика у пациентов с нарушениями функции почек*

Изучение применения ТТС Экселон<sup>®</sup> 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.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа.
- Тяжелая деменция альцгеймеровского типа

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата или прочим ингредиентам, входящим в состав препарата.

Контактный аллергический дерматит в анамнезе, возникший на фоне применения препарата Экселон<sup>®</sup> ТТС.

Возраст до 18 лет.

### **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

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

Холинергическая стимуляция может приводить:

- к повышению секреции соляной кислоты в желудке, поэтому следует соблюдать осторожность при применении ривастигмина 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 применении ривастигмина у пациентов, предрасположенных к этим состояниям.

Ривастигмин должен применяться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### *Беременность*

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

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

### *Грудное вскармливание*

В исследованиях ривастигмин и его метаболиты выделялись с молоком лактирующих животных. Неизвестно, выделяется ли ривастигмин в грудное молоко, поэтому во время применения препарата следует отказаться от кормления грудью.

### *Фертильность*

Нет данных о влиянии ривастигмина на женщин репродуктивного возраста.

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

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

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

Количество содержащегося и высвобождающегося ривастигмина в зависимости от дозировки ТТС Экселон® представлено в таблице 1.

Таблица 1.

ТТС Экселон®	Количество содержащегося ривастигмина	Количество ривастигмина, высвобождающегося <i>in vivo</i> в течение 24 ч
ТТС Экселон® 4,6 мг/24 ч	9 мг	4,6 мг
ТТС Экселон® 9,5 мг/24 ч	18 мг	9,5 мг
ТТС Экселон® 13,3 мг/24 ч	27 мг	13,3 мг

***Слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа.***

*Начальная доза и подбор рекомендуемой эффективной дозы:*

Лечение препаратом следует начинать с применения ТТС Экселон® 4,6 мг/24 ч 1 раз в день.

После 4-х недель лечения минимум, при хорошей переносимости, дозу препарата следует увеличить до рекомендуемой эффективной дозы путем применения ТТС Экселон® 9,5 мг/24 ч, которую можно применять до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

*Наращивание дозы:*

Для продолжительного лечения, при наличии терапевтической эффективности у пациента, рекомендуется применение ТТС Экселон® 9,5 мг/24 ч. При хорошей переносимости препарата и, как минимум, после 6 месяцев лечения ТТС Экселон® 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 ТТС Экселон® 9,5 мг/24 ч, наблюдается значимое нарушение когнитивных функций (например, ухудшение результатов по КШОПС) и/или ухудшение функционального статуса (на основании субъективной оценки врача).

***Тяжелая деменция альцгеймеровского типа***

*Начальная доза и подбор рекомендуемой эффективной дозы:*

Лечение препаратом следует начинать с применения ТТС Экселон® 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 4-х недель лечения минимум 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 препаратом Экселон® ТТС. При отсутствии клинического эффекта от терапии при применении оптимальных доз ТТС Экселон® 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 (Экселон® ТТС 4,6 мг/24 ч).

Пациенты, лечение ривастигмином которых проводилось в виде капсул или раствора для приема внутрь могут перейти на лечение ТТС Экселон®, следующим образом:

- У пациентов, получавших пероральную терапию ривастигмином в дозе менее или равную 6 мг в сутки, лечение следует начинать с применения ТТС Экселон® 4,6 мг/24 ч.
- У пациентов, получавших пероральную терапию ривастигмином в стабильной и хорошо переносимой дозе 9 мг в сутки, лечение можно начинать сразу с применения ТТС Экселон® 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 ривастигмином в дозе 12 мг в сутки, лечение можно начинать сразу с применения ТТС Экселон® 9,5 мг/24 ч.

После 4-х недель лечения минимум, при хорошей переносимости, дозу препарата ТТС Экселон® 4,6 мг/24 ч следует увеличить до рекомендуемой эффективной дозы путем применения ТТС Экселон® 9,5 мг/24 ч.

Лечение ТТС Экселон® рекомендуется начинать на следующий день после применения последней пероральной дозы ривастигмина.

#### *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 ТТС Экселон® 4,6 мг/24 ч. в случае развития таких НЯ. Особую осторожность следует соблюдать при титровании дозы свыше рекомендованной эффективной дозы ТТС Экселон® 9,5 мг/24 ч.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Коррекции режима дозирования ТТС Экселон® 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 ТТС Экселон® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводилось. Следует соблюдать особую осторожность при титровании дозы у пациентов данной категории (см. разделы «Особые указания», «Фармакологические свойства»).

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 ТТС Экселон® 4,6 мг/24 ч. в качестве начальной и максимальной дозы.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Коррекции режима дозирования ТТС Экселон® 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 ТТС Экселон® 4,6 мг/24 ч. в качестве начальной и максимальной дозы.

#### *Применение у детей*

Применение ривастигмина у детей не изучалось, поэтому детям применять препарат не рекомендуется.

## **ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

### **ВНИМАНИЕ!!!**

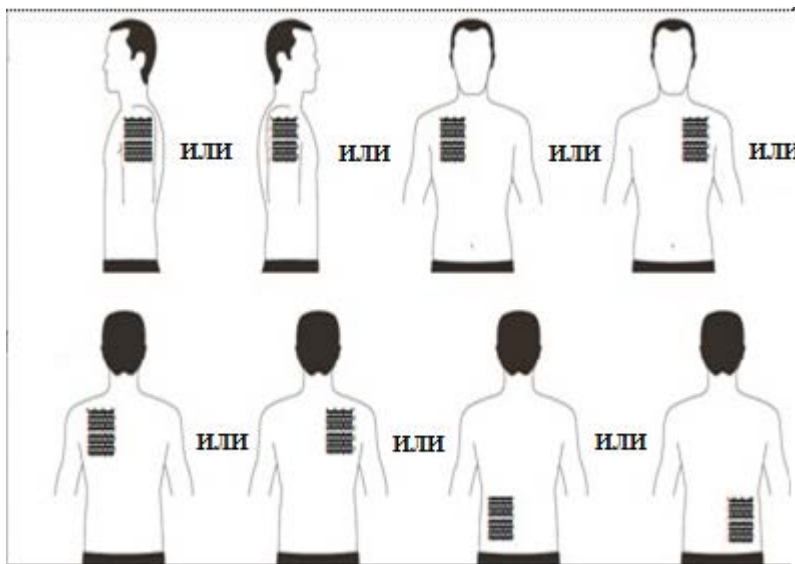
- Каждую последующую трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) Экселон® следует наклеивать только после удаления предыдущей.
- Единовременно можно использовать только одну ТТС Экселон®.
- ТТС Экселон® нельзя резать или делить на части, а также повреждать любым способом.
- Следует плотно прижать ладонью ТТС Экселон® в месте прикрепления в течение как минимум 30 секунд.

## Место прикрепления ТТС Экселон®

- ТТС Экселон® 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 препарата во избежание его отклеивания.
- ТТС Экселон® нельзя наклеивать на покрасневшую, покрытую сыпью, раздраженную или поврежденную кожу.
- Следует наклеивать только одну ТТС Экселон® в сутки только на один из участков тела, показанных ниже, на рисунке 1:
  - 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.

### Рис. 1

Каждые 24 часа следует удалять предыдущую ТТС Экселон® перед тем как наклеить одну новую ТТС Экселон® на один из показанных ниже участков тела.



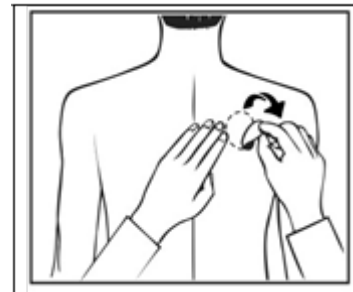
Во избежание раздражения кожи каждую последующую ТТС Экселон® следует наклеивать на другой участок кожи (можно в пределах одной и той же анатомической области). Например, если вы прикрепили ТТС Экселон® на область поясницы справа, то в следующий раз разместите систему слева. Для минимизации риска раздражения кожи ТТС может быть наклеена на один и тот же участок кожи только с интервалом в две недели.

### Как прикреплять ТТС Экселон®

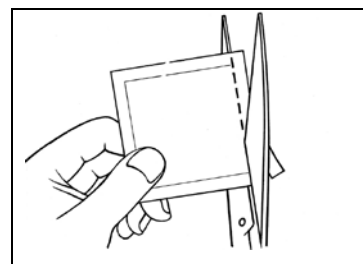
ТТС Экселон<sup>®</sup> представляет собой тонкий, непрозрачный, пластичный пластырь для наклеивания на кожу. Не извлекайте ТТС Экселон<sup>®</sup> из запаянного пакета и не удаляйте предыдущую ТТС Экселон<sup>®</sup>, если не планируете приклеить новую.

Препарат следует использовать сразу после извлечения из запаянного пакета.

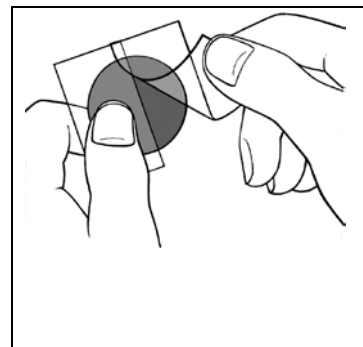
- Осторожно снимите предыдущую ТТС Экселон<sup>®</sup>.
- Если вы впервые начинаете лечение препаратом или возобновляете лечение препаратом после перерыва, пожалуйста, следуйте инструкции по прикреплению ТТС Экселон<sup>®</sup>, начиная со следующего рисунка ниже.



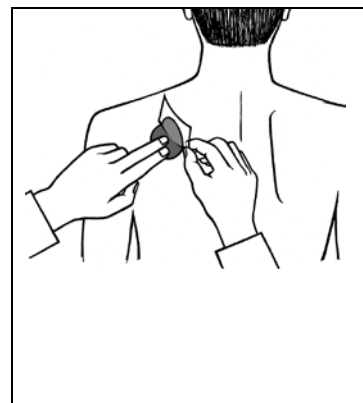
- Препарат извлекают из запаянного пакета непосредственно перед применением.
- Для извлечения ТТС Экселон<sup>®</sup> разрежьте пакет по обозначенной пунктиром линии или бороздке.



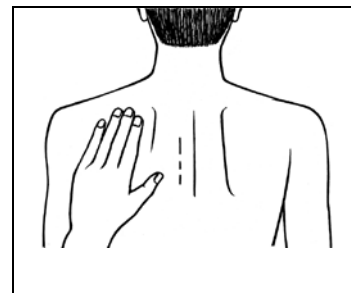
- Клейкая сторона ТТС Экселон<sup>®</sup> покрыта защитной пленкой.
- Следует аккуратно снять защитную пленку с одной стороны, предохраняющую клейкую сторону ТТС Экселон<sup>®</sup>, не касаясь клейкой поверхности.



- Сразу после удаления защитной пленки наклейте ТТС Экселон<sup>®</sup> на кожу верхней или нижней половины спины, плеча или грудной клетки.
- После прикрепления трансдермальной терапевтической системы к коже снимите верхний защитный слой с другой стороны ТТС.



- Следует плотно прижать ладонью ТТС Экселон® в месте прикрепления в течение как минимум 30 секунд. Необходимо убедиться, что система плотно прилегает к коже, особенно по краям.



При необходимости после наклеивания Вы можете написать на трансдермальной терапевтической системе тонкой шариковой ручкой дату прикрепления (например, день недели).

ТТС Экселон® необходимо носить постоянно и заменить на новую через 24 часа.

Прикрепление трансдермальной терапевтической системы на различные участки кожи позволяет выбрать наиболее удобные области тела, где система не будет соприкасаться с плотно прилегающей одеждой.

### **Как удалять ТТС Экселон®**

- Осторожно отогнув один из уголков, медленно и аккуратно снимите трансдермальную терапевтическую систему.
- При наличии остатков клея на вашей 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).
- Необходимо тщательно вымыть руки водой с мылом после прикрепления или удаления ТТС Экселон®. В случае контакта с глазами или при покраснении глаз после прикрепления или удаления ТТС Экселон®, следует немедленно промыть глаза большим количеством воды и, если симптомы сохраняются, обратиться за медицинской помощью.

### **Как утилизировать использованную ТТС Экселон®**

- Согните использованную трансдермальную терапевтическую систему пополам и соедините клейкие части между собой.
- Поместите использованную ТТС Экселон® в пакет. Пакет с использованной трансдермальной терапевтической системой следует выбросить в недоступном для детей месте. После утилизации препарата необходимо вымыть руки с мылом.

### **Условия ношения ТТС Экселон® (водные процедуры, длительное пребывание вблизи источников тепла)**

- ТТС Экселон® не отклеивается при водных процедурах (душ, ванны, бассейн). - Во время водных процедур необходимо убедиться, что система плотно прилегает к коже,

особенно по краям.

- Пациентам, использующим ТТС Экселон<sup>®</sup>, не следует длительно находиться вблизи любых внешних источников тепла (избыточное солнечное излучение, сауны, солярии).

#### **Что делать если ТТС Экселон<sup>®</sup> отклеилась**

Если ТТС Экселон<sup>®</sup> отклеился его необходимо заменить новой трансдермальной терапевтической системой до конца дня. На следующий день следует как обычно прикрепить новую ТТС Экселон<sup>®</sup>.

#### **Когда и как долго следует применять ТТС Экселон<sup>®</sup>**

Для максимальной эффективности лечения препаратом следует наклеивать новую ТТС каждый день, желательно в одно и то же время.

#### **При применении более одной ТТС Экселон<sup>®</sup> одновременно**

Следует немедленно удалить все ТТС с вашей кожи и проинформировать вашего лечащего врача о случившемся. Вам может потребоваться медицинская помощь. В некоторых случаях при передозировке отмечались тошнота, рвота, диарея, повышение АД, галлюцинации. Также возможно возникновение брадикардии и/или обмороков.

Если вы забыли наклеить очередную ТТС в привычное время, следует наклеить её немедленно. Применение следующей ТТС возможно на следующий день в привычное время. Не следует наклеивать две ТТС, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

#### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Общая частота развития НЯ на фоне терапии ТТС Экселон<sup>®</sup> 9,5/24ч (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 (Экселон<sup>®</sup> ТТС 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 ТТС Экселон<sup>®</sup> 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%).

Частота возникновения нежелательных реакций у пациентов с деменцией

альцгеймеровского типа, получавших терапию ТТС Экселон® (все дозировки) оценивалась следующим образом: «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»  $< 1/10000$ , отдельно представлены нежелательные реакции с точно не установленной частотой.

У пациентов со слабо и умеренно выраженной деменцией альцгеймеровского типа, получавших терапию препаратом Экселон® ТТС, отмечались нижеперечисленные НЯ.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – инфекции мочевыводящих путей.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – анорексия, снижение аппетита; нечасто - дегидратация.

*Нарушения психики:* 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.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе; нечасто - язва желудка, желудочно-кишечные кровотечения (например, геморрагический дуоденит); частота не известна - 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 расстройства и нарушения в месте прикрепления ТТС:* 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

препаратом Экселон® ТТС 13,3 мг/24 ч, с частотой  $\geq 5\%$  отмечались нижеперечисленные НЯ.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – инфекции мочевыводящих путей.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – снижение аппетита.

*Нарушения психики:* очень часто - возбуждение; часто – бессонница, тревожность, депрессия, галлюцинации.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - тошнота, рвота, диарея.

*Общие расстройства и нарушения в месте прикрепления ТТС:* очень часто – эритема в месте наклеивания; часто – случайные падения, снижение массы тела.

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

Нижеперечисленные побочные реакции наблюдались только при лечении деменции капсулами или раствором Экселон® для приема внутрь и не были зарегистрированы в клинических исследованиях при применении ТТС Экселон®:

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.

*Реакции в месте прикрепления ТТС Экселон® (раздражение кожи)*

В клинических исследованиях при применении ТТС Экселон® реакции в месте наклеивания ТТС в большинстве случаев были слабо или умеренно выражены. Прекращение лечения препаратом из-за развития реакции в месте прикрепления ТТС Экселон® 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 препарата Экселон® ТТС тяжелое раздражение кожи отмечалось в  $\leq 2,2\%$  случаев, при этом в исследовании препарата Экселон® ТТС у пациентов японской национальности частота развития тяжелого раздражения кожи составляла  $\leq 3,7\%$ .

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы*



*заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

*Симптомы.* Случайная передозировка препарата 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, а также в редких случаях во время клинических испытаний, сообщалось об ошибках применения/дозирования при применении ТТС Экселон<sup>®</sup>, обусловленных наложением нескольких ТТС Экселон<sup>®</sup> одновременно (очередную ТТС применяли, не удалив предыдущую). 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 ТТС, ТТС Экселон<sup>®</sup> 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.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Специального изучения взаимодействия ТТС Экселон® 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 опосредованной 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, оксибутина, толтеродин).

##### ***Соли суксаметония***

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

#### ***Взаимодействия, которые следует принимать во внимание***

##### ***Бета-адреноблокаторы***

При одновременном применении ривастигмина с различными бета-адреноблокаторами (включая атенолол) было отмечено синергическое взаимодействие, приводившее к развитию брадикардии, что, в свою очередь может стать причиной синкопальных состояний. Несмотря на то, что одновременное применение с кардиоселективными бета-

адреноблокаторами связано с наибольшим риском развития таких эффектов, данные НЯ отмечались также и у пациентов, получавших и другие препараты данной группы.

#### *Взаимодействие с никотином*

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

#### *Взаимодействие с наиболее часто одновременно применяемыми препаратами*

У здоровых добровольцев фармакокинетического взаимодействия между ривастигмином 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.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Пациентам следует избегать контакта рук с глазами непосредственно после прикрепления или удаления ТТС. Необходимо тщательно вымыть руки водой с мылом после прикрепления или удаления ТТС. В случае контакта с глазами или при покраснении глаз после прикрепления или удаления ТТС, 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 Экселон® ТТС составил более трех дней, возобновлять лечение следует с начальной дозы (Экселон® ТТС 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 ТТС Экселон®. 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 ривастигмином, 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 ТТС Экселон® необходимо контролировать вес больных.

#### *Другие нежелательные явления, связанные с повышением активности холинергической системы*

Как и при применении других холиномиметиков, следует соблюдать осторожность при применении препарата Экселон® ТТС 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 Экселон® ТТС у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или у больных, предрасположенных к этим состояниям;
- к развитию или обострению обструкции мочевыводящих путей и судорожного синдрома, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении ривастигмина больным, предрасположенным к этим состояниям.

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

#### *Реакции в месте прикрепления ТТС Экселон® и кожные реакции*

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

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»).

При развитии у пациентов реакции в месте прикрепления ТТС, похожей на контактный аллергический дерматит, на фоне применения препарата Экселон® ТТС, 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 Экселон® ТТС не смогут применять ривастигмин в других лекарственных формах.

В ходе пострегистрационного применения препарата 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 Противопоказания). Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о возможности развития соответствующих кожных реакций на фоне применения ривастигмина.

### ***Применение у особых групп пациентов***

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

В клинических исследованиях препарата Экселон® ТТС 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 нарушениями 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 нарушениями 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.

### **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.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Трансдермальная терапевтическая система, 4,6 мг/24 ч, 9,5 мг/24 ч.

По 1 ТТС в пакет из многослойного ламината (бумага, покрытая пленкой из полиэтилентерефталата, алюминиевой фольгой и сополимером полиакрилонитрила или бумага, покрытая пленкой из полиэтилентерефталата, полиэтилена, алюминиевой фольгой и полиамидом).

По 3, 7, 30 пакетов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Препарат не следует применять после окончания срока годности.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

## **НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /  
Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

### **Производитель готовой лекарственной формы, первичная упаковка**

ЛТС Ломанн Терапи-Систем АГ, Ломаннштрассе 2, 56626 Андернах, Германия / LTS  
Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmannstr. 2, 56626 Andernach, Germany.

### **Вторичная/потребительская упаковка**

ЛТС Ломанн Терапи-Систем АГ, Ломаннштрассе 2, 56626 Андернах, Германия / LTS  
Lohmann Therapie-Systeme AG, Lohmannstr. 2, 56626 Andernach, Germany.

### **Выпускающий контроль качества**

Новартис Фарма ГмбХ, Роонштрассе 25 и Обере-турнштрассе 8, 90429 Нюрнберг,  
Германия / Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8, 90429 Nurnberg,  
Germany.

**ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:**

ООО «Новартис Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

Тел. (495) 967 12 70,

факс (495) 967 12 68