

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 1,5 mg твърди капсули  
Exelon 3,0 mg твърди капсули  
Exelon 4,5 mg твърди капсули  
Exelon 6,0 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Exelon 1,5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, съответстващ на 1,5 mg ривастигмин (rivastigmine).

### Exelon 3,0 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, съответстващ на 3,0 mg ривастигмин (rivastigmine).

### Exelon 4,5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, съответстващ на 4,5 mg ривастигмин (rivastigmine).

### Exelon 6,0 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа ривастигминов хидрогента́ртат, съответстващ на 6,0 mg ривастигмин (rivastigmine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърди капсули

### Exelon 1,5 mg твърди капсули

Почти бял до бледожълт прах в капсула с жълта капачка и жълто тяло с отпечатан надпис в червено “EXELON 1,5 mg” върху тялото.

### Exelon 3,0 mg твърди капсули

Почти бял до бледожълт прах в капсула с оранжева капачка и оранжево тяло с отпечатан надпис в червено “EXELON 3 mg” върху тялото.

### Exelon 4,5 mg твърди капсули

Почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и червено тяло с отпечатан надпис в бяло “EXELON 4,5 mg” върху тялото.

### Exelon 6,0 mg твърди капсули

Почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и оранжево тяло с отпечатан надпис в червено “EXELON 6 mg” върху тялото.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.  
Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция или деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще следи приема на лекарствения продукт от пациента.

#### Дозировка

Ривастигмин трябва да се прилага два пъти на ден със закуската и вечерята. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

#### Начална доза

1,5 mg два пъти на ден.

#### Титриране на дозата

Началната доза е 1,5 mg два пъти на ден. Ако тази доза е с добра поносимост след минимум две седмици лечение, дозата може да се повиши до 3 mg два пъти на ден. Последващите повишения до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти на ден трябва също да се основават на добрата поносимост на настоящата доза и могат да се обмислят след минимум две седмици лечение с това ниво на дозата.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремни болки или загуба на апетит), отслабване на тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациентите с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, те могат да се преодолеят чрез пропускане на една или повече дози. Ако нежеланата реакция персистира, дневната доза трябва временно да се понижи до предходната доза с добра поносимост или да се спре лечението.

#### Поддържаща доза

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти на ден. За да се постигне максимална терапевтична полза, пациентите трябва да се поддържат на най-високата добре поносима доза. Препоръчваната максимална дневна доза е 6 mg два пъти на ден.

Поддържащото лечение може да се продължи докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната полза от ривастигмин трябва да се преоценява редовно, особено за пациентите, лекувани с дози под 3 mg два пъти на ден. Ако след 3 месеца лечение с поддържаща доза степента на влошаването на симптомите на деменцията на пациента не се повлиява в благоприятна посока, лечението трябва да се спре. Спирането на лечението трябва да се обмисли и когато няма повече доказателства за терапевтичен ефект.

Индивидуалният отговор към ривастигмин не може да се предвиди. Въпреки това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон с умерено тежка деменция. Подобно на това по-голям ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Лечебният ефект не е изследван при плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 6 месеца.

#### Повторно започване на терапия

Ако лечението е прекъснато за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден. Титрирането на дозата след това трябва да се извършва както е описано по-горе.

#### Специални популации

##### Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече дозозависими нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане, независимо от това, Exelon капсули може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Exelon в педиатричната популация при лечението на болест на Алцхаймер.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестваща анамнеза за реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

При прилагане на ривастигмин пластир може да възникнат кожни реакции на мястото на приложение и обикновено са леки или умерени по тежест. Тези реакции не са сами по себе си признак на алергизиране. Все пак, употребата на ривастигмин пластир може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се подозира, ако реакцията на мястото на приложение е разпространена извън границите на пластира, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващ се еритем, едем, папули, везикули) и ако симптомите не се повлияват значително в рамките на 48 часа след премахване на пластира. В тези случаи лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

Пациентите, при които се развиват реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир и които все още се нуждаят от лечение с ривастигмин, след отрицателен тест за алергия и под строг медицински контрол, трябва да преминат към перорално лечение с ривастигмин. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин при експозиция на ривастигмин пластир, да не могат да приемат ривастигмин под каквато и да е форма.

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти, при които е наблюдаван алергичен дерматит (дисеминиран), след приложение на ривастигмин, независимо от начина на

приложение (перорален, трансдермален). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациентите и обгрижващите ги трябва да бъдат инструктирани.

Титриране на дозата: Наблюдавани са нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с Алцхаймерова деменция и влошаване на екстрапирамидните симптоми, особено на тремора, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон) скоро след повишаване на дозата. Те могат да отговорят на понижаването на дозата. В други случаи Exelon е бил прекъснат (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последствия.

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи телното. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, са свързани с отслабване на телно при тези пациенти. По време на терапията трябва да се следи телното на пациента.

В случай на тежко повръщане свързано с лечението с ривастигмин, е необходимо да се извърши подходящо коригиране на дозата според препоръките в точка 4.2. Някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Подобни събития настъпват особено след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

Удължен QT интервал, отчетен на електрокардиограма, може да възникне при пациенти, лекувани с определени лекарствени продукти инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. Ривастигмин може да причини брадикардия, което е рисков фактор за възникване на *torsade de pointes*, предимно при пациенти с други рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с вече съществуващо удължаване на QT интервала или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, или при пациенти с по-висок риск за развитие на *torsade de pointes*, например такива с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен миокарден инфаркт, брадиаритмия и склонност към хипокалиемия или хипомагнезиемия, или приемащи по същото време лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на QT интервала и/или *torsade de pointes*. Може също да се наложи клинично проследяване (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Трябва да се внимава с употребата на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синоатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с активни стомашни или дуоденални язви или пациенти с предиспозиция за тези заболявания.

Инхибиторите на холинестеразата трябва да се предписват внимателно при пациенти с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Холиномиметиците могат да индуцират или да доведат до екзацербация на обструкция на пикочните пътища и припадъци. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с предиспозиция за такива заболявания.

Не е изследвана употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер или свързана с болестта на Паркинсон, други видове деменция или други типове разстройства на паметта (възрастов когнитивен упадък) и по тази причина не се препоръчва

употребата при тези групи от пациенти.

Подобно на останалите холиномиметици ривастигмин може да доведе до екзацербация или да индуцира екстрапирамидни симптоми. Наблюдавани са влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, нарушения на походката) и повишение на честотата или тежестта на тремора при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон (вж. точка 4.8). Тези реакции водят до спиране на ривастигмин в някои случаи (напр. спиране поради тремор 1,7% за ривастигмин спрямо 0% за плацебо). Препоръчва се клинично проследяване на тези нежелани реакции.

#### Специални популации

При пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Трябва стриктно да се спазват препоръките за титриране на дозата в зависимост от индивидуалната поносимост. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане. Независимо от това, Exelon може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване.

При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Като холинестеразен инхибитор ривастигмин може да усили ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти и възможни добавъчни ефекти, ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холиномиметични вещества. Ривастигмин може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти (напр. оксibuтинин, толтеродин).

При съвместна употреба на различни бета блокери (включително атенолол) и ривастигмин се съобщават добавъчни ефекти водещи до брадикардия (която може да доведе до синкоп). Очаква се сърдечно-съдовите бета блокери да бъдат свързани с по-голям риск, но има получени съобщения и от пациенти, използващи други бета блокери. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на ривастигмин с бета блокери и други средства, водещи до брадикардия (напр. клас III антиаритмични средства, калциеви антагонисти, дигиталисови гликозиди, пилокарпин).

Тъй като брадикардията представлява рисков фактор за развитие на *torsades de pointes*, комбинирането на ривастигмин с лекарствени продукти, които могат да предизвикат удължаване на QT интервала или *torsades de pointes*, като например антипсихотици, напр някои фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензамиди (сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, халоперидол, дроперидол, цизарпид, циталограм, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин, трябва да става при повишено внимание, като може да се наложи и клинично мониториране (ЕКГ).

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след съвместното приложение на ривастигмин и дигоксин.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

При бременни животни ривастигмин и/или метаболитите преминават през плацентата. Не е известно дали това се случва и при хората. Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличение на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

### Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

### Фертилитет

Няма наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета или репродуктивната способност при плъхове (вж. точка 5.3). Ефектите на ривастигмин върху фертилитета при хора са неизвестни.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да причини замаяност и сънливост главно при започване на лечението или повишаване на дозата. В резултат на това ривастигмин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, способността на пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции (НЛР) са стомашно-чревни, включващи гадене (38%) и повръщане (23%), особено по време на титриране на дозата. Доказано е, че пациентките, участвали в клинични проучвания, са по-склонни от мъжете към стомашно-чревни нежелани реакции и отслабване на тегло.

### Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 и Таблица 2 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органични класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събрани са съобщения за следните нежелани реакции, изброени по-долу в Таблица 1, при пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани с Exelon.

Таблица 1

|                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                  |                                                                                                |
| Много редки                                   | Уринарна инфекция                                                                              |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   |                                                                                                |
| Много чести                                   | Анорексия                                                                                      |
| Чести                                         | Намален апетит                                                                                 |
| С неизвестна честота                          | Дехидратация                                                                                   |
| <b>Психични нарушения</b>                     |                                                                                                |
| Чести                                         | Кошмари                                                                                        |
| Чести                                         | Ажитираност                                                                                    |
| Чести                                         | Обърканост                                                                                     |
| Чести                                         | Тревожност                                                                                     |
| Нечести                                       | Безсъние                                                                                       |
| Нечести                                       | Депресия                                                                                       |
| Много редки                                   | Халюцинации                                                                                    |
| С неизвестна честота                          | Агресивност, безпокойство                                                                      |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          |                                                                                                |
| Много чести                                   | Замаяност                                                                                      |
| Чести                                         | Главоболие                                                                                     |
| Чести                                         | Сънливост                                                                                      |
| Чести                                         | Тремор                                                                                         |
| Нечести                                       | Синкоп                                                                                         |
| Редки                                         | Припадъци                                                                                      |
| Много редки                                   | Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Паркинсон)                      |
| С неизвестна честота                          | Плевротонус („Pisa“ синдром)                                                                   |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                     |                                                                                                |
| Редки                                         | Стенокардия                                                                                    |
| Много редки                                   | Сърдечни аритмии (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия) |
| С неизвестна честота                          | Синдром на болния синусов възел                                                                |
| <b>Съдови нарушения</b>                       |                                                                                                |
| Много редки                                   | Хипертония                                                                                     |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>              |                                                                                                |
| Много чести                                   | Гадене                                                                                         |
| Много чести                                   | Повръщане                                                                                      |
| Много чести                                   | Диария                                                                                         |
| Чести                                         | Коремни болки и диспепсия                                                                      |
| Редки                                         | Стомашни и дуоденални язви                                                                     |
| Много редки                                   | Стомашно-чревни кръвоизливи                                                                    |
| Много редки                                   | Панкреатит                                                                                     |
| С неизвестна честота                          | Някои случаи на тежко повръщане се свързват с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).         |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>               |                                                                                                |
| Нечести                                       | Повишени чернодробни функционални показатели                                                   |
| С неизвестна честота                          | Хепатит                                                                                        |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> |                                                                                                |
| Чести                                         | Хиперхидроза                                                                                   |
| Редки                                         | Обрив                                                                                          |
| С неизвестна честота                          | Сърбеж, алергичен дерматит (дисеминиран)                                                       |

|                                                         |                 |
|---------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> |                 |
| Чести                                                   | Умора и астения |
| Чести                                                   | Неразположение  |
| Нечести                                                 | Припадък        |
| <b>Изследвания</b>                                      |                 |
| Чести                                                   | Загуба на тегло |

При Exelon трансдермален пластир се наблюдават следните допълнителни нежелани реакции: делириум, пирексия, намален апетит, уринарна инконтиненция (чести), психомоторна хиперактивност (нечести), еритем, уртикария, мехури, алергичен дерматит (с неизвестна честота).

Таблица 2 показва нежеланите реакции, съобщавани при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с Exelon капсули.

**Таблица 2**

|                                             |                                 |
|---------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> |                                 |
| Чести                                       | Намален апетит                  |
| Чести                                       | Дехидратация                    |
| <b>Психични нарушения</b>                   |                                 |
| Чести                                       | Безсъние                        |
| Чести                                       | Тревожност                      |
| Чести                                       | Безпокойство                    |
| Чести                                       | Зрителни халюцинации            |
| Чести                                       | Депресия                        |
| С неизвестна честота                        | Агресивност                     |
| <b>Нарушения на нервната система</b>        |                                 |
| Много чести                                 | Тремор                          |
| Чести                                       | Замаяност                       |
| Чести                                       | Сънливост                       |
| Чести                                       | Главоболие                      |
| Чести                                       | Болест на Паркинсон (влошаване) |
| Чести                                       | Брадикинезия                    |
| Чести                                       | Дискинезия                      |
| Чести                                       | Хипокинезия                     |
| Чести                                       | Ригидност тип “зъбчато колело”  |
| Нечести                                     | Дистония                        |
| С неизвестна честота                        | Плевротонус („Pisa“ синдром)    |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                   |                                 |
| Чести                                       | Брадикардия                     |
| Нечести                                     | Предсърдно мъждене              |
| Нечести                                     | Атриовентрикулатен блок         |
| С неизвестна честота                        | Синдром на болния синусов възел |
| <b>Съдови нарушения</b>                     |                                 |
| Чести                                       | Хипертония                      |
| Нечести                                     | Хипотония                       |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>            |                                 |
| Много чести                                 | Гадене                          |
| Много чести                                 | Повръщане                       |
| Чести                                       | Диария                          |
| Чести                                       | Болка в корема и диспепсия      |
| Чести                                       | Хиперсаливация                  |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>             |                                 |
| С неизвестна честота                        | Хепатит                         |

|                                                         |                                  |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>           |                                  |
| Чести                                                   | Хиперхидроза                     |
| С неизвестна честота                                    | Алергичен дерматит (дисеминиран) |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> |                                  |
| Много чести                                             | Колапс                           |
| Чести                                                   | Умора и астения                  |
| Чести                                                   | Нарушения на походката           |
| Чести                                                   | Паркинсонова походка             |

Следната допълнителна нежелана реакция е била наблюдавана при проучване при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с Exelon трансдермален пластир: възбуда (чести).

Таблица 3 посочва броя и процента на пациентите от специфичното 24-седмично клинично проучване, проведено с Exelon при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, с предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма.

**Таблица 3**

| <b>Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон</b> | <b>Exelon<br/>n (%)</b> | <b>Плацебо<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Общо изследвани пациенти                                                                                                                                                      | 362 (100)               | 179 (100)                |
| Общо пациенти с предварително дефинирани НС                                                                                                                                   | 99 (27,3)               | 28 (15,6)                |
| Тремор                                                                                                                                                                        | 37 (10,2)               | 7 (3,9)                  |
| Припадък                                                                                                                                                                      | 21 (5,8)                | 11 (6,1)                 |
| Болест на Паркинсон (влошаване)                                                                                                                                               | 12 (3,3)                | 2 (1,1)                  |
| Хиперсаливация                                                                                                                                                                | 5 (1,4)                 | 0                        |
| Дискинезия                                                                                                                                                                    | 5 (1,4)                 | 1 (0,6)                  |
| Паркинсонизъм                                                                                                                                                                 | 8 (2,2)                 | 1 (0,6)                  |
| Хипокинезия                                                                                                                                                                   | 1 (0,3)                 | 0                        |
| Нарушение на движението                                                                                                                                                       | 1 (0,3)                 | 0                        |
| Брадикинезия                                                                                                                                                                  | 9 (2,5)                 | 3 (1,7)                  |
| Дистония                                                                                                                                                                      | 3 (0,8)                 | 1 (0,6)                  |
| Патологична походка                                                                                                                                                           | 5 (1,4)                 | 0                        |
| Мускулна ригидност                                                                                                                                                            | 1 (0,3)                 | 0                        |
| Нарушение на равновесието                                                                                                                                                     | 3 (0,8)                 | 2 (1,1)                  |
| Мускулно-скелетна скованост                                                                                                                                                   | 3 (0,8)                 | 0                        |
| Ригидност                                                                                                                                                                     | 1 (0,3)                 | 0                        |
| Моторна дисфункция                                                                                                                                                            | 1 (0,3)                 | 0                        |

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин 24 часа след

предозирането.

Съобщавани са случаи на холинергична токсичност със симптоми, които се наблюдават при умерено мускариново отравяне като миоза, зачервяване на лицето, храносмилателни нарушения, включително коремна болка, гадене, повръщане и диария, брадикардия, бронхоспазъм и повишена бронхиална секреция, хиперхидроза, неволно уриниране и/или дефекация, лакримация, хипотония и повишено слюноотделяне.

В по-тежките случаи могат да се появят и никотинови ефекти като мускулна слабост, фасцикулации, гърчове и респираторен арест, с възможен летален изход.

Освен това има постмаркетингови случаи на замаяност, тремор, главоболие, сънливост, обърканост, хипертония, халюцинации и общо неразположение.

### Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране да не се прилага допълнителна доза ривастигмин през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, антихолинестеразни продукти, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от ривастигмин е дозозависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с ривастигмин, е сходно с това на AChE.

### Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали по време на 6-месечните периоди на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на

Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението), CIBIC-Plus (Оценка на лекаря за положителна промяна, въз основа на интервю с пациента [Clinician’s Interview Based Impression of Change-Plus] - обща цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице) и PDS (Скала за прогресия на влошаването [Progressive Deterioration Scale] - оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.).

Изследваните пациенти имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24.

На Таблица 4 по-долу са дадени резултатите от пациентите с клинично значим отговор, обединени от две проучвания с гъвкава доза, от общо три основни 26-седмични многоцентрови проучвания при пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция. Клинично значимото подобрене при тези проучвания е дефинирано *a priori* като подобрене с поне 4 точки по ADAS-Cog, подобрене по CIBIC-Plus, или поне 10% подобрене по PDS.

Освен това на същата таблица е представена *post hoc* дефиницията на отговора. Вторичната дефиниция на отговора изисква подобрене по ADAS-Cog с 4 точки или повече, липса на влошаване по CIBIC-Plus и липса на влошаване по PDS. Средната действителна дневна доза за отговорилите пациенти в групата на 6-12 mg, според тази дефиниция, е 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани при това показание, се различават и директните сравнения на резултатите за различните терапевтични средства не са валидни.

**Таблица 4**

|                                                                             | Пациенти с клинично значим отговор (%) |                  |                                           |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|------------------|
|                                                                             | Intent to Treat група                  |                  | Последно осъществено наблюдение след това |                  |
| Мярка за отговор                                                            | Ривастигмин<br>6-12 mg<br>N=473        | Плацебо<br>N=472 | Ривастигмин<br>6-12 mg<br>N=379           | Плацебо<br>N=444 |
| ADAS-Cog: подобрене с най-малко 4 точки                                     | 21***                                  | 12               | 25***                                     | 12               |
| CIBIC-Plus: подобрене                                                       | 29***                                  | 18               | 32***                                     | 19               |
| PDS: подобрене с най-малко 10%                                              | 26***                                  | 17               | 30***                                     | 18               |
| Подобрене с най-малко 4 точки по ADAS-Cog без влошаване по CIBIC-Plus и PDS | 10*                                    | 6                | 12**                                      | 6                |

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

#### Клинични проучвания при деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Паркинсон, е показана при едно 24-седмично многоцентрово двойносляпо, плацебо-контролирано основно проучване и неговата 24-седмична открита разширена фаза. Пациентите, участвали в това проучване, имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24. Ефикасността е установена чрез използване на две независими скали, които са оценявани на редовни интервали по време на 6 месечния период на лечение, както е показано на Таблица 5. По-долу: ADAS-Cog – мярка за когнитивната функция, и цялостната оценка ADCS-CGIS (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Цялостно впечатление на клинициста за промяната).

Таблица 5

| Деменция, свързана с болестта на Паркинсон | ADAS-Cog Exelon     | ADAS-Cog Плацебо | ADCS-CGIC Exelon    | ADCS-CGIC Плацебо |
|--------------------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| <b>ITT + RDO група</b>                     | (n=329)             | (n=161)          | (n=329)             | (n=165)           |
| Средно изходно ниво $\pm$ СО               | 23,8 $\pm$ 10,2     | 24,3 $\pm$ 10,5  | неприложимо         | неприложимо       |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ СО    | 2,1 $\pm$ 8,2       | -0,7 $\pm$ 7,5   | 3,8 $\pm$ 1,4       | 4,3 $\pm$ 1,5     |
| Коригирана разлика в лечението             | 2,88 <sup>1</sup>   |                  | неприложимо         |                   |
| p-стойност спрямо плацебо                  | <0,001 <sup>1</sup> |                  | 0,007 <sup>2</sup>  |                   |
| <b>ITT - LOCF група</b>                    | (n=287)             | (n=154)          | (n=289)             | (n=158)           |
| Средно изходно ниво $\pm$ СО               | 24,0 $\pm$ 10,3     | 24,5 $\pm$ 10,6  | неприложимо         | неприложимо       |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ СО    | 2,5 $\pm$ 8,4       | -0,8 $\pm$ 7,5   | 3,7 $\pm$ 1,4       | 4,3 $\pm$ 1,5     |
| Коригирана разлика в лечението             | 3,54 <sup>1</sup>   |                  | неприложимо         |                   |
| p-стойност спрямо плацебо                  | <0,001 <sup>1</sup> |                  | <0,001 <sup>2</sup> |                   |

<sup>1</sup> Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене.

<sup>2</sup> За удобство са представени средните стойности, анализът по категории е извършен като е използван теста на van Elteren

ITT: *Intent-To-Treat*; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*); LOCF: Последно извършено наблюдение (*Last Observation Carried Forward*)

Въпреки че лечебният ефект е показан за цялата популация на проучването, данните предполагат, че по-голям терапевтичен ефект в сравнение с плацебо се наблюдава при подгрупата пациенти с умерена деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Подобно на това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6.).

Таблица 6

| Деменция, свързана с болестта на Паркинсон | ADAS-Cog Exelon                          | ADAS-Cog Плацебо | ADAS-Cog Exelon                       | ADAS-Cog Плацебо |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------|
|                                            | Пациенти със зрителни халюцинации        |                  | Пациенти без зрителни халюцинации     |                  |
| <b>ITT + RDO популация</b>                 | (n=107)                                  | (n=60)           | (n=220)                               | (n=101)          |
| Средно изходно ниво $\pm$ CO               | 25,4 $\pm$ 9,9                           | 27,4 $\pm$ 10,4  | 23,1 $\pm$ 10,4                       | 22,5 $\pm$ 10,1  |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO    | <b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>          | -2,1 $\pm$ 8,3   | <b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>       | 0,1 $\pm$ 6,9    |
| Коригирана разлика в лечението             | 4,27 <sup>1</sup>                        |                  | 2,09 <sup>1</sup>                     |                  |
| p-стойност спрямо плацебо                  | 0,002 <sup>1</sup>                       |                  | 0,015 <sup>1</sup>                    |                  |
|                                            | Пациенти с умерена деменция (MMSE 10-17) |                  | Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24) |                  |
| <b>ITT + RDO популация</b>                 | (n=87)                                   | (n=44)           | (n=237)                               | (n=115)          |
| Средно изходно ниво $\pm$ CO               | 32,6 $\pm$ 10,4                          | 33,7 $\pm$ 10,3  | 20,6 $\pm$ 7,9                        | 20,7 $\pm$ 7,9   |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO    | <b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>          | -1,8 $\pm$ 7,2   | <b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>       | -0,2 $\pm$ 7,5   |
| Коригирана разлика в лечението             | 4,73 <sup>1</sup>                        |                  | 2,14 <sup>1</sup>                     |                  |
| p-стойност спрямо плацебо                  | 0,002 <sup>1</sup>                       |                  | 0,010 <sup>1</sup>                    |                  |

<sup>1</sup> Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Exelon във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на Алцхаймерова деменция и деменция, при идиопатична болест на Паркинсон (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ривастигмин се абсорбира бързо и напълно. Пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 1 час. В резултат на взаимодействието на ривастигмин с таргетния ензим, повишението на бионаличността е около 1,5 пъти по-високо от очакваното от повишението на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36% $\pm$ 13%. Приемът на ривастигмин по време на хранене забавя абсорбцията ( $T_{max}$ ) с 90 минути и понижава  $C_{max}$  и повишава AUC с приблизително 30%.

### Разпределение

Свързването на ривастигмин с плазмените белтъци е приблизително 40%. Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

## Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен (полуживотът в плазмата е приблизително 1 час) главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%).

Въз основа на проучвания *in vitro* не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от следните цитохром изоензими: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. Въз основа на доказателствата от проучвания при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg.

## Елиминиране

В урината не се открива непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране. След прилагането на <sup>14</sup>C-ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса. Липсва кумулиране на ривастигмин или на декарбамилирания метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че употребата на никотин повишава пероралния клирънс на ривастигмин с 23% при пациенти с болест на Алцхаймер (n=75 пушачи и 549 непушачи) при перорален прием на ривастигмин в дози до 12 mg/ден.

## Специални популации

### Старческа възраст

Въпреки че бионаличността на ривастигмин при хора в старческа възраст е по-висока отколкото при млади здрави доброволци, проучванията при пациенти с болест на Алцхаймер на възраст между 50 и 92 години не показват промяна в бионаличността с възрастта.

### Чернодробно увреждане

C<sub>max</sub> на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

### Бъбречно увреждане

C<sub>max</sub> и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при лица с умерено бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C<sub>max</sub> и AUC на ривастигмин при лица с тежко бъбречно увреждане.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мишки и кучета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. При проучвания върху животни не са постигнати граници на безопасност за експозицията на хора поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10<sup>4</sup> пъти по-висока от максималната клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен. Главният метаболит NAP226-90 също не показва генотоксичен потенциал.

Липсват доказателства за канцерогенност при проучванията с мишки и плъхове с максимално поносима доза, въпреки че експозицията на ривастигмин и метаболитите му е по-ниска от експозицията при хора. Когато се преизчисли към повърхността на тялото, експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително еквивалентна на максимално препоръчаната доза при хора от 12 mg/ден; обаче, в сравнение с максималната дневна доза при хора, при животни се постига приблизително 6 пъти по-висока експозиция.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучванията на пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. В проучвания на пероралното приложение при мъжки и женски плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета и репродуктивната способност нито при поколенията на родителите, нито при малките на тези родители.

В проучване при зайци е установен потенциал на ривастигмин да предизвиква леко дразнене на очите/лигавиците.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Желатин  
Магнезиев стеарат  
Хипромелоза  
Микрокристална целулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Шеллак

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от прозрачно PVC фолио с покритие от синьо фолио с 14 капсули. Всяка кутия съдържа 28, 56 или 112 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Exelon 1,5 mg твърди капсули

EU/1/98/066/001-3

Exelon 3,0 mg твърди капсули

EU/1/98/066/004-6

Exelon 4,5 mg твърди капсули

EU/1/98/066/007-9

Exelon 6,0 mg твърди капсули

EU/1/98/066/010-12

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 12 май 1998 г.  
Дата на последно подновяване: 20 май 2008 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 2 mg/ml перорален разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml съдържа ривастигминов хидрогентаграт, съответстващ на 2 mg ривастигмин (rivastigmine).

### Помощно вещество с известно действие

Всеки 3 ml перорален разтвор съдържа 3 mg натриев бензоат (E211).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Перорален разтвор

Бистър, жълт разтвор.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при пациенти с идиопатична болест на Паркинсон.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция или деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще следи приема на лекарствения продукт от пациента.

#### Дозировка

Ривастигмин перорален разтвор трябва да се прилага два пъти на ден със закуската и вечерята. Предписаното количество разтвор трябва да се изтегли от опаковката с осигурената перорална спринцовка за дозиране. Ривастигмин перорален разтвор може да се приема направо от спринцовката. Ривастигмин перорален разтвор и ривастигмин капсули могат да се заменят взаимно в еднакви дози.

#### Начална доза

1,5 mg два пъти на ден.

#### Титриране на дозата

Началната доза е 1,5 mg два пъти на ден. Ако тази доза е с добра поносимост след минимум две седмици лечение, дозата може да се повиши до 3 mg два пъти на ден. Последващите повишения до 4,5 mg и след това до 6 mg два пъти на ден трябва също да се основават на добрата поносимост на настоящата доза и могат да се обмислят след минимум две седмици лечение с

това ниво на дозата.

Ако по време на лечението се наблюдават нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, коремни болки или загуба на апетит), отслабване на тегло или влошаване на екстрапирамидните симптоми (напр. тремор) при пациентите с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, те могат да се преодолеят чрез пропускане на една или повече дози. Ако нежеланата реакция персистира, дневната доза трябва временно да се понижи до предходната доза с добра поносимост или да се спре лечението.

#### Поддържаща доза

Ефективната доза е 3 до 6 mg два пъти на ден. За да се постигне максимална терапевтична полза, пациентите трябва да се поддържат на най-високата добре поносима доза.

Препоръчаната максимална дневна доза е 6 mg два пъти на ден.

Поддържащото лечение може да се продължи докато се наблюдава терапевтична полза за пациента. Затова клиничната полза от ривастигмин трябва да се преоценява редовно, особено за пациентите, лекувани с дози под 3 mg два пъти на ден. Ако след 3 месеца лечение с поддържаща доза степента на влошаването на симптомите на деменцията на пациента не се повлиява в благоприятна посока, лечението трябва да се спре. Спирането на лечението трябва да се обмисли и когато няма повече доказателства за терапевтичен ефект.

Индивидуалният отговор към ривастигмин не може да се предвиди. Въпреки това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон с умерено тежка деменция. Подобно на това по-голям ефект се наблюдава при пациентите с болест на Паркинсон със зрителни халюцинации (вж. точка 5.1).

Лечебният ефект не е изследван при плацебо-контролирани проучвания с продължителност повече от 6 месеца.

#### Повторно започване на терапия

Ако лечението е прекъснато за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден. Титрирането на дозата след това трябва да се извършва както е описано по-горе.

#### Специални популации

##### Бъбречно и чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно или чернодробно увреждане. Независимо от това, поради повишената експозиция при тези популации трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост, тъй като пациентите с клинично значимо бъбречно или чернодробно увреждане могат да получат повече дозозависими нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане, независимо от това, Exelon перорален разтвор може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Exelon в педиатричната популация при лечението на болест на Алцхаймер.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестваща анамнеза за реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир (вж. точка 4.4).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 1,5 mg два пъти на ден, за да се намали вероятността за нежелани реакции (напр. повръщане).

При прилагане на ривастигмин пластир може да възникнат кожни реакции на мястото на приложение и обикновено са леки или умерени по тежест. Тези реакции не са сами по себе си признак на алергизиране. Все пак, употребата на ривастигмин пластир може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се подозира, ако реакцията на мястото на приложение е разпространена извън границите на пластира, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващ се еритем, едем, папули, везикули) и ако симптомите не се повлияват значително в рамките на 48 часа след премахване на пластира. В тези случаи лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

Пациентите, при които се развиват реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир и които все още се нуждаят от лечение с ривастигмин, след отрицателен тест за алергия и под строг медицински контрол, трябва да преминат към перорално лечение с ривастигмин. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин при експозиция на ривастигмин пластир, да не могат да приемат ривастигмин под каквато и да е форма.

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти, при които е наблюдаван алергичен дерматит (дисеминиран), след приложение на ривастигмин, независимо от начина на приложение (перорален, трансдермален). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

Пациентите и обгрижващите ги трябва да бъдат инструктирани.

Титриране на дозата: Наблюдавани са нежелани реакции (напр. хипертония и халюцинации при пациенти с Алцхаймерова деменция и влошаване на екстрапирамидните симптоми, особено на тремора, при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон) скоро след повишаване на дозата. Те могат да отговорят на понижаването на дозата. В други случаи Exelon е бил прекъснат (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последици.

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи телното. Инхибиторите на холинестеразата, включително ривастигмин, са свързани с отслабване на телно при тези пациенти. По време на терапията трябва да се следи телното на пациента.

В случай на тежко повръщане свързано с лечението с ривастигмин, е необходимо да се извърши подходящо коригиране на дозата според препоръките в точка 4.2. Някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (вж. точка 4.8). Подобни събития настъпват особено след повишаване на дозата или при високи дози ривастигмин.

Удължен QT интервал, отчетен на електрокардиограма, може да възникне при пациенти, лекувани с определени лекарствени продукти инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. Ривастигмин може да причини брадикардия, което е рисков фактор за възникване

на *torsade de pointes*, предимно при пациенти с други рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с вече съществуващо удължаване на QT интервала или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, или при пациенти с по-висок риск за развитие на *torsade de pointes*, например такива с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен миокарден инфаркт, брадиаритмия и склонност към хипокалиемия или хипомагнезиемия, или приемащи по същото време лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на QT интервала и/или *torsade de pointes*. Може също да се наложи клинично проследяване (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Трябва да се внимава с употребата на ривастигмин при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синоатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8).

Ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха. Трябва да се внимава при лечение на пациенти с активни стомашни или дуоденални язви или пациенти с предиспозиция за тези заболявания.

Инхибиторите на холинестеразата трябва да се предписват внимателно при пациенти с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

Холиномиметиците могат да индуцират или да доведат до екзацербация на обструкция на пикочните пътища и припадъци. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с предиспозиция за такива заболявания.

Не е изследвана употребата на ривастигмин при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер или свързана с болестта на Паркинсон, други видове деменция или други типове разстройства на паметта (възрастов когнитивен упадък) и по тази причина не се препоръчва употребата при тези групи от пациенти.

Подобно на останалите холиномиметици ривастигмин може да доведе до екзацербация или да индуцира екстрапирамидни симптоми. Наблюдавани са влошаване (включително брадикинезия, дискинезия, нарушения на походката) и повишение на честотата или тежестта на тремора при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон (вж. точка 4.8). Тези реакции водят до спиране на ривастигмин в някои случаи (напр. спиране поради тремор 1,7% за ривастигмин спрямо 0% за плацебо). Препоръчва се клинично проследяване на тези нежелани реакции.

#### Специални популации

При пациентите с клинично-значимо бъбречно или чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 5.2). Трябва стриктно да се спазват препоръките за титриране на дозата в зависимост от индивидуалната поносимост. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане. Независимо от това, Exelon може да се прилага в тази пациентска популация, при стриктно проследяване.

При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции.

#### Помощни вещества с известно действие

Едно от помощните вещества в Exelon перорален разтвор е натриев бензоат (E211). Бензоената киселина е слаб дразнител за кожата, очите и лигавиците.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като холинестеразен инхибитор ривастигмин може да усилва ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти и възможни добавъчни ефекти, ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холиномиметични вещества. Ривастигмин може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти (напр. оксибутирин, толтеродин).

При съвместна употреба на различни бета блокери (включително атенолол) и ривастигмин се съобщават добавъчни ефекти водещи до брадикардия (която може да доведе до синкоп). Очаква се сърдечно-съдовите бета блокери да бъдат свързани с по-голям риск, но има получени съобщения и от пациенти, използващи други бета блокери. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на ривастигмин с бета блокери и други средства, водещи до брадикардия (напр. клас III антиаритмични средства, калциеви антагонисти, дигиталисови гликозиди, пилокарпин).

Тъй като брадикардията представлява рисков фактор за развитие на *torsades de pointes*, комбинирането на ривастигмин с лекарствени продукти, които могат да предизвикат удължаване на QT интервала или *torsades de pointes*, като например антипсихотици, напр някои фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензамиди (сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, халоперидол, дроперидол, цизарпид, циталопрам, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин, трябва да става при повишено внимание, като може да се наложи и клинично мониториране (ЕКГ).

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след съвместното приложение на ривастигмин и дигоксин.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

При бременни животни ривастигмин и/или метаболитите преминават през плацентата. Не е известно дали това се случва и при хората. Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличение на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

##### Фертилитет

Няма наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета или репродуктивната способност при плъхове (вж. точка 5.3). Ефектите на ривастигмин върху фертилитета при хора

са неизвестни.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да причини замаяност и сънливост главно при започване на лечението или повишаване на дозата. В резултат на това ривастигмин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, способността на пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции (НЛР) са стомашно-чревни, включващи гадене (38%) и повръщане (23%), особено по време на титриране на дозата. Доказано е, че пациентките, участвали в клинични проучвания, са по-склонни от мъжете към стомашно-чревни нежелани реакции и отслабване на тегло.

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 и Таблица 2 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събрани са съобщения за следните нежелани реакции, изброени по-долу в Таблица 1, при пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани с Exelon.

**Таблица 1**

|                                             |                           |
|---------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                |                           |
| Много редки                                 | Уринарна инфекция         |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> |                           |
| Много чести                                 | Анорексия                 |
| Чести                                       | Намален апетит            |
| С неизвестна честота                        | Дехидратация              |
| <b>Психични нарушения</b>                   |                           |
| Чести                                       | Кошмари                   |
| Чести                                       | Ажитираност               |
| Чести                                       | Обърканост                |
| Чести                                       | Тревожност                |
| Нечести                                     | Безсъние                  |
| Нечести                                     | Депресия                  |
| Много редки                                 | Халюцинации               |
| С неизвестна честота                        | Агресивност, безпокойство |

|                                                         |                                                                                                |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на нервната система</b>                    |                                                                                                |
| Много чести                                             | Замаяност                                                                                      |
| Чести                                                   | Главоболие                                                                                     |
| Чести                                                   | Сънливост                                                                                      |
| Чести                                                   | Тремор                                                                                         |
| Нечести                                                 | Синкоп                                                                                         |
| Редки                                                   | Припадъци                                                                                      |
| Много редки                                             | Екстрапирамидни симптоми (включително влошаване на болестта на Паркинсон)                      |
| С неизвестна честота                                    | Плевротонус („Pisa“ синдром)                                                                   |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                               |                                                                                                |
| Редки                                                   | Стенокардия                                                                                    |
| Много редки                                             | Сърдечни аритмии (напр. брадикардия, атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене и тахикардия) |
| С неизвестна честота                                    | Синдром на болния синусов възел                                                                |
| <b>Съдови нарушения</b>                                 |                                                                                                |
| Много редки                                             | Хипертония                                                                                     |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                        |                                                                                                |
| Много чести                                             | Гадене                                                                                         |
| Много чести                                             | Повръщане                                                                                      |
| Много чести                                             | Диария                                                                                         |
| Чести                                                   | Коремни болки и диспепсия                                                                      |
| Редки                                                   | Стомашни и дуоденални язви                                                                     |
| Много редки                                             | Стомашно-чревни кръвоизливи                                                                    |
| Много редки                                             | Панкреатит                                                                                     |
| С неизвестна честота                                    | Някои случаи на тежко повръщане се свързват с руптура на хранопровода (вж. точка 4.4).         |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                         |                                                                                                |
| Нечести                                                 | Повишени чернодробни функционални показатели                                                   |
| С неизвестна честота                                    | Хепатит                                                                                        |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>           |                                                                                                |
| Чести                                                   | Хиперхидроза                                                                                   |
| Редки                                                   | Обрив                                                                                          |
| С неизвестна честота                                    | Сърбеж, алергичен дерматит (дисеминиран)                                                       |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> |                                                                                                |
| Чести                                                   | Умора и астения                                                                                |
| Чести                                                   | Неразположение                                                                                 |
| Нечести                                                 | Припадък                                                                                       |
| <b>Изследвания</b>                                      |                                                                                                |
| Чести                                                   | Загуба на тегло                                                                                |

При Exelon трансдермален пластир се наблюдават следните допълнителни нежелани реакции: делириум, пирексия, намален апетит, уринарна инконтиненция (чести), психомоторна хиперактивност (нечести), еритем, уртикария, мехури, алергичен дерматит (с неизвестна честота).

Таблица 2 показва нежеланите реакции, съобщавани при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с Exelon капсули.

Таблица 2

|                                                         |                                  |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>             |                                  |
| Чести                                                   | Намален апетит                   |
| Чести                                                   | Дехидратация                     |
| <b>Психични нарушения</b>                               |                                  |
| Чести                                                   | Безсъние                         |
| Чести                                                   | Тревожност                       |
| Чести                                                   | Безпокойство                     |
| Чести                                                   | Зрителни халюцинации             |
| Чести                                                   | Депресия                         |
| С неизвестна честота                                    | Агресивност                      |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                    |                                  |
| Много чести                                             | Тремор                           |
| Чести                                                   | Замаяност                        |
| Чести                                                   | Сънливост                        |
| Чести                                                   | Главоболие                       |
| Чести                                                   | Болест на Паркинсон (влошаване)  |
| Чести                                                   | Брадикинезия                     |
| Чести                                                   | Дискинезия                       |
| Чести                                                   | Хипокинезия                      |
| Чести                                                   | Ригидност тип “зъбчато колело”   |
| Нечести                                                 | Дистония                         |
| С неизвестна честота                                    | Плевротонус („Pisa“ синдром)     |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                               |                                  |
| Чести                                                   | Брадикардия                      |
| Нечести                                                 | Предсърдно мъждене               |
| Нечести                                                 | Атриовентрикулатен блок          |
| С неизвестна честота                                    | Синдром на болния синусов възел  |
| <b>Съдови нарушения</b>                                 |                                  |
| Чести                                                   | Хипертония                       |
| Нечести                                                 | Хипотония                        |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                        |                                  |
| Много чести                                             | Гадене                           |
| Много чести                                             | Повръщане                        |
| Чести                                                   | Диария                           |
| Чести                                                   | Болка в корема и диспепсия       |
| Чести                                                   | Хиперсаливация                   |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                         |                                  |
| С неизвестна честота                                    | Хепатит                          |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>           |                                  |
| Чести                                                   | Хиперхидроза                     |
| С неизвестна честота                                    | Алергичен дерматит (дисеминиран) |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> |                                  |
| Много чести                                             | Колапс                           |
| Чести                                                   | Умора и астения                  |
| Чести                                                   | Нарушения на походката           |
| Чести                                                   | Паркинсонова походка             |

Следната допълнителна нежелана реакция е била наблюдавана при проучване при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, лекувани с Exelon трансдермален пластир: възбуда (чести).

Таблица 3 посочва броя и процента на пациентите от специфичното 24-седмично клинично проучване, проведено с Exelon при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон, с предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма.

Таблица 3

| Предварително дефинирани нежелани събития, които могат да отразяват влошаване на симптомите на паркинсонизма при пациенти с деменция, свързана с болестта на Паркинсон | Exelon<br>n (%) | Плацебо<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Общо изследвани пациенти                                                                                                                                               | 362 (100)       | 179 (100)        |
| Общо пациенти с предварително дефинирани НС                                                                                                                            | 99 (27,3)       | 28 (15,6)        |
| Тремор                                                                                                                                                                 | 37 (10,2)       | 7 (3,9)          |
| Припадък                                                                                                                                                               | 21 (5,8)        | 11 (6,1)         |
| Болест на Паркинсон (влошаване)                                                                                                                                        | 12 (3,3)        | 2 (1,1)          |
| Хиперсаливация                                                                                                                                                         | 5 (1,4)         | 0                |
| Дискинезия                                                                                                                                                             | 5 (1,4)         | 1 (0,6)          |
| Паркинсонизъм                                                                                                                                                          | 8 (2,2)         | 1 (0,6)          |
| Хипокинезия                                                                                                                                                            | 1 (0,3)         | 0                |
| Нарушение на движението                                                                                                                                                | 1 (0,3)         | 0                |
| Брадикинезия                                                                                                                                                           | 9 (2,5)         | 3 (1,7)          |
| Дистония                                                                                                                                                               | 3 (0,8)         | 1 (0,6)          |
| Патологична походка                                                                                                                                                    | 5 (1,4)         | 0                |
| Мускулна ригидност                                                                                                                                                     | 1 (0,3)         | 0                |
| Нарушение на равновесието                                                                                                                                              | 3 (0,8)         | 2 (1,1)          |
| Мускулно-скелетна скованост                                                                                                                                            | 3 (0,8)         | 0                |
| Ригидност                                                                                                                                                              | 1 (0,3)         | 0                |
| Моторна дисфункция                                                                                                                                                     | 1 (0,3)         | 0                |

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин 24 часа след предозирането.

Съобщавани са случаи на холинергична токсичност със симптоми, които се наблюдават при умерено мускариново отравяне като миоза, зачервяване на лицето, храносмилателни нарушения, включително коремна болка, гадене, повръщане и диария, брадикардия, бронхоспазъм и повишена бронхиална секреция, хиперхидроза, неволно уриниране и/или дефекация, лакримация, хипотония и повишено слюноотделяне.

В по-тежките случаи могат да се появят и никотинови ефекти като мускулна слабост, фасцикулации, гърчове и респираторен арест, с възможен летален изход.

Освен това има постмаркетингови случаи на замаяност, тремор, главоболие, сънливост, обърканост, хипертония, халюцинации и общо неразположение.

## Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 1 час и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране да не се прилага допълнителна доза ривастигмин през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, антихолинестеразни продукти, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от ривастигмин е дозозависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с ривастигмин, е сходно с това на AChE.

### Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на ривастигмин е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали по време на 6-месечните периоди на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението), CIBIC-Plus (Оценка на лекаря за положителна промяна, въз основа на интервю с пациента [Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus] - обща цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице) и PDS (Скала за прогресия на влошаването [Progressive Deterioration Scale] - оценка от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентиране в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.).

Изследваните пациенти имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24.

На Таблица 4 по-долу са дадени резултатите от пациентите с клинично значим отговор, обединени от две проучвания с гъвкава доза, от общо три основни 26-седмични многоцентрови

проучвания при пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция. Клинично значимото подобрене при тези проучвания е дефинирано *a priori* като подобрене с поне 4 точки по ADAS-Cog, подобрене по CIBIC-Plus, или поне 10% подобрене по PDS.

Освен това на същата таблица е представена *post hoc* дефиницията на отговора. Вторичната дефиниция на отговора изисква подобрене по ADAS-Cog с 4 точки или повече, липса на влошаване по CIBIC-Plus и липса на влошаване по PDS. Средната действителна дневна доза за отговорилите пациенти в групата на 6-12 mg, според тази дефиниция, е 9,3 mg. Важно е да се отбележи, че скалите, използвани при това показание, се различават и директните сравнения на резултатите за различните терапевтични средства не са валидни.

**Таблица 4**

|                                                                             | Пациенти с клинично значим отговор (%) |                  |                                           |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|------------------|
|                                                                             | Intent to Treat група                  |                  | Последно осъществено наблюдение след това |                  |
| Мярка за отговор                                                            | Ривастигмин<br>6-12 mg<br>N=473        | Плацебо<br>N=472 | Ривастигмин<br>6-12 mg<br>N=379           | Плацебо<br>N=444 |
| ADAS-Cog: подобрене с най-малко 4 точки                                     | 21***                                  | 12               | 25***                                     | 12               |
| CIBIC-Plus: подобрене                                                       | 29***                                  | 18               | 32***                                     | 19               |
| PDS: подобрене с най-малко 10%                                              | 26***                                  | 17               | 30***                                     | 18               |
| Подобрене с най-малко 4 точки по ADAS-Cog без влошаване по CIBIC-Plus и PDS | 10*                                    | 6                | 12**                                      | 6                |

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

#### Клинични проучвания при деменция, свързана с болестта на Паркинсон

Ефикасността на ривастигмин при деменция, свързана с болестта на Паркинсон, е показана при едно 2-седмично многоцентрово двойнослепо, плацебо-контролирано основно проучване и неговата 24-седмична открита разширена фаза. Пациентите, участвали в това проучване, имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-24. Ефикасността е установена чрез използване на две независими скали, които са оценявани на редовни интервали по време на 6 месечния период на лечение, както е показано на Таблица 5. По-долу: ADAS-Cog – мярка за когнитивната функция, и цялостната оценка ADCS-CGIS (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Цялостно впечатление на клинициста за промяната).

Таблица 5

| Деменция, свързана с болестта на Паркинсон | ADAS-Cog Exelon     | ADAS-Cog Плацебо | ADCS-CGIC Exelon    | ADCS-CGIC Плацебо |
|--------------------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| <b>ITT + RDO група</b>                     | (n=329)             | (n=161)          | (n=329)             | (n=165)           |
| Средно изходно ниво $\pm$ СО               | 23,8 $\pm$ 10,2     | 24,3 $\pm$ 10,5  | неприложимо         | неприложимо       |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ СО    | 2,1 $\pm$ 8,2       | -0,7 $\pm$ 7,5   | 3,8 $\pm$ 1,4       | 4,3 $\pm$ 1,5     |
| Коригирана разлика в лечението             | 2,88 <sup>1</sup>   |                  | неприложимо         |                   |
| p-стойност спрямо плацебо                  | <0,001 <sup>1</sup> |                  | 0,007 <sup>2</sup>  |                   |
| <b>ITT - LOCF група</b>                    | (n=287)             | (n=154)          | (n=289)             | (n=158)           |
| Средно изходно ниво $\pm$ СО               | 24,0 $\pm$ 10,3     | 24,5 $\pm$ 10,6  | неприложимо         | неприложимо       |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ СО    | 2,5 $\pm$ 8,4       | -0,8 $\pm$ 7,5   | 3,7 $\pm$ 1,4       | 4,3 $\pm$ 1,5     |
| Коригирана разлика в лечението             | 3,54 <sup>1</sup>   |                  | неприложимо         |                   |
| p-стойност спрямо плацебо                  | <0,001 <sup>1</sup> |                  | <0,001 <sup>2</sup> |                   |

<sup>1</sup> Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене.

<sup>2</sup> За удобство са представени средните стойности, анализът по категории е извършен като е използван теста на van Elteren

ITT: *Intent-To-Treat*; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*); LOCF: Последно извършено наблюдение (*Last Observation Carried Forward*)

Въпреки че лечебният ефект е показан за цялата популация на проучването, данните предполагат, че по-голям терапевтичен ефект в сравнение с плацебо се наблюдава при подгрупата пациенти с умерена деменция, свързана с болестта на Паркинсон. Подобно на това по-голям терапевтичен ефект се наблюдава при пациентите със зрителни халюцинации (вж. Таблица 6.).

Таблица 6

| Деменция, свързана с болестта на Паркинсон | ADAS-Cog Exelon                          | ADAS-Cog Плацебо | ADAS-Cog Exelon                       | ADAS-Cog Плацебо |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------|
|                                            | Пациенти със зрителни халюцинации        |                  | Пациенти без зрителни халюцинации     |                  |
| <b>ITT + RDO популация</b>                 | (n=107)                                  | (n=60)           | (n=220)                               | (n=101)          |
| Средно изходно ниво $\pm$ CO               | 25,4 $\pm$ 9,9                           | 27,4 $\pm$ 10,4  | 23,1 $\pm$ 10,4                       | 22,5 $\pm$ 10,1  |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO    | <b>1,0 <math>\pm</math> 9,2</b>          | -2,1 $\pm$ 8,3   | <b>2,6 <math>\pm</math> 7,6</b>       | 0,1 $\pm$ 6,9    |
| Коригирана разлика в лечението             | 4,27 <sup>1</sup>                        |                  | 2,09 <sup>1</sup>                     |                  |
| p-стойност спрямо плацебо                  | 0,002 <sup>1</sup>                       |                  | 0,015 <sup>1</sup>                    |                  |
|                                            | Пациенти с умерена деменция (MMSE 10-17) |                  | Пациенти с лека деменция (MMSE 18-24) |                  |
| <b>ITT + RDO популация</b>                 | (n=87)                                   | (n=44)           | (n=237)                               | (n=115)          |
| Средно изходно ниво $\pm$ CO               | 32,6 $\pm$ 10,4                          | 33,7 $\pm$ 10,3  | 20,6 $\pm$ 7,9                        | 20,7 $\pm$ 7,9   |
| Средна промяна след 24 седмици $\pm$ CO    | <b>2,6 <math>\pm</math> 9,4</b>          | -1,8 $\pm$ 7,2   | <b>1,9 <math>\pm</math> 7,7</b>       | -0,2 $\pm$ 7,5   |
| Коригирана разлика в лечението             | 4,73 <sup>1</sup>                        |                  | 2,14 <sup>1</sup>                     |                  |
| p-стойност спрямо плацебо                  | 0,002 <sup>1</sup>                       |                  | 0,010 <sup>1</sup>                    |                  |

<sup>1</sup> Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариационна променлива. Положителните промени означават подобрене. ITT: Intent-To-Treat; RDO: Пациенти, преждевременно напуснали проучването (*Retrieved Drop Outs*)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Exelon във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на Алцхаймерова деменция и деменция, при идиопатична болест на Паркинсон (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ривастигмин се абсорбира бързо и напълно. Пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 1 час. В резултат на взаимодействието на ривастигмин с таргетния ензим, повишението на бионаличността е около 1,5 пъти по-високо от очакваното от повишението на дозата. Абсолютната бионаличност след доза от 3 mg е около 36% $\pm$ 13%. Приемът на ривастигмин перорален разтвор по време на хранене забавя абсорбцията ( $T_{max}$ ) със 74 минути и понижава  $C_{max}$  с 43% и повишава AUC с приблизително 9%.

### Разпределение

Свързването на ривастигмин с плазмените белтъци е приблизително 40%. Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

### Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен (полуживотът в плазмата е

приблизително 1 час) главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%).

Въз основа на проучвания *in vitro* не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от следните цитохром изоензими: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. Въз основа на доказателствата от проучвания при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително 130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg.

#### Елиминиране

В урината не се открива непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране. След прилагането на <sup>14</sup>C-ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фецеса. Липсва кумулиране на ривастигмин или на декарбамилирания метаболит при пациенти с болест на Алцхаймер.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че употребата на никотин повишава пероралния клирънс на ривастигмин с 23% при пациенти с болест на Алцхаймер (n=75 пушачи и 549 непушачи) при перорален прием на ривастигмин в дози до 12 mg/ден.

#### Специални популации

##### Старческа възраст

Въпреки че бионаличността на ривастигмин при хора в старческа възраст е по-висока отколкото при млади здрави доброволци, проучванията при пациенти с болест на Алцхаймер на възраст между 50 и 92 години не показват промяна в бионаличността с възрастта.

##### Чернодробно увреждане

C<sub>max</sub> на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и AUC за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

##### Бъбречно увреждане

C<sub>max</sub> и AUC на ривастигмин са повече от два пъти по-високи при лица с умерено бъбречно увреждане в сравнение със здрави лица. Обаче, няма промени в C<sub>max</sub> и AUC на ривастигмин при лица с тежко бъбречно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, мишки и кучета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. При проучвания върху животни не са постигнати граници на безопасност за експозицията на хора поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза 10<sup>4</sup> пъти по-висока от максималната клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен. Главният метаболит NAP226-90 също не показва генотоксичен потенциал.

Липсват доказателства за канцерогенност при проучванията с мишки и плъхове с максимално поносима доза, въпреки че експозицията на ривастигмин и метаболитите му е по-ниска от

експозицията при хора. Когато се преизчисли към повърхността на тялото, експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително еквивалентна на максимално препоръчаната доза при хора от 12 mg/ден; обаче, в сравнение с максималната дневна доза при хора, при животни се постига приблизително 6 пъти по-висока експозиция.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучванията на пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. В проучвания на пероралното приложение при мъжки и женски плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета и репродуктивната способност нито при поколението на родителите, нито при малките на тези родители.

В проучване при зайци е установен потенциал на ривастигмин да предизвиква леко дразнене на очите/лигавиците.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев бензоат (E211)  
Лимонена киселина  
Натриев цитрат  
Хинолиново жълто WS оцветител (E104)  
Пречистена вода

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Exelon перорален разтвор трябва да се използва до 1 месец след отваряне на бутилката.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се съхранява в изправено положение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от тип III тъмно стъкло с капачка, защитена от деца, с гърло за изтегляне и самоизравняваща се запушалка. Бутилка от 50 ml или 120 ml. Пероралният разтвор е окомплектован със спринцовка за дозиране на перорални форми в пластмасова цилиндрична кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Предписаното количество разтвор трябва да се изтегли от бутилката с предоставената спринцовка за дозиране на перорални форми.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/066/013  
EU/1/98/066/018

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 12 май 1998 г.  
Дата на последно подновяване: 20 май 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир  
Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир  
Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир

Всеки трансдермален пластир освобождава 4,6 mg ривастигмин за 24 часа. Всеки трансдермален пластир от 5 cm<sup>2</sup> съдържа 9 mg ривастигмин (rivastigmine).

### Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир

Всеки трансдермален пластир освобождава 9,5 mg ривастигмин за 24 часа. Всеки трансдермален пластир от 10 cm<sup>2</sup> съдържа 18 mg ривастигмин (rivastigmine).

### Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир

Всеки трансдермален пластир освобождава 13,3 mg ривастигмин за 24 часа. Всеки трансдермален пластир от 15 cm<sup>2</sup> съдържа 27 mg ривастигмин (rivastigmine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Трансдермален пластир

### Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир

Всеки трансдермален пластир е тънък матричен тип трансдермален пластир, състоящ се от три слоя. Външната повърхност на защитния слой е бежова с надпис "Exelon", "4.6 mg/24 h" и "AMCX".

### Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир

Всеки трансдермален пластир е тънък матричен тип трансдермален пластир, състоящ се от три слоя. Външната повърхност на защитния слой е бежова с надпис "Exelon", "9.5 mg/24 h" и "BHDI".

### Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир

Всеки трансдермален пластир е тънък матричен тип трансдермален пластир, състоящ се от три слоя. Външната повърхност на защитния слой е бежова с надпис "Exelon", "13.3 mg/24 h" и "CNFU".

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от лекар с опит в диагностиката и лечението на Алцхаймерова деменция. Диагнозата трябва да се постави съгласно съвременните препоръки. Подобно на всяко лечение, започнато при пациенти с деменция, лечението с ривастигмин трябва да се започне единствено, ако има човек, който редовно ще предоставя и следи лечението.

### Дозировка

| Трансдермални пластири | Скорост на освобождаване на ривастигмин <i>in vivo</i> за 24 часа |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Exelon 4,6 mg/24 часа  | 4,6 mg                                                            |
| Exelon 9,5 mg/24 часа  | 9,5 mg                                                            |
| Exelon 13,3 mg/24 часа | 13,3 mg                                                           |

### Начална доза

Лечението се започва с 4,6 mg/24 часа.

### Поддържаща доза

Ако тази доза е с добра поносимост според лекуващия лекар, след минимум четири седмици лечение, дозата от 4,6 mg/24 часа трябва да се повиши до 9,5 mg/24 часа, препоръчителната дневна ефективна доза, с която трябва да се продължи докато пациентът демонстрира терапевтична полза.

### Повишаване на дозата

9,5 mg/24 часа е препоръчваната дневна ефективна доза, с която трябва да се продължи докато се пациентът демонстрира терапевтична полза. Ако се понася добре и само след минимум шестмесечно лечение с доза от 9,5 mg/24 часа, лекуващият лекар може да обмисли повишаване на дозата до 13,3 mg/24 часа при пациенти, които демонстрират значим когнитивен спад (напр. намаляване на MMSE) и/или функционален спад (на базата на физическа оценка), докато са на препоръчителната ефективна дневна доза от 9,5 mg/24 часа (вж. точка 5.1).

Клиничната полза от ривастигмин трябва периодично да се преоценява. Трябва също да се обмисли и спиране на лечението, при данни за липса на терапевтичен ефект при оптималната доза.

Ако се наблюдават нежелани реакции от стомашно-чревния тракт, лечението трябва временно да се прекрати до отшумяване на нежеланите реакции. Лечението с трансдермален пластир може да се започне отново със същата доза, ако лечението не е прекъсвано за повече от три дни. В противен случай лечението трябва да се започне отново с 4,6 mg/24 часа.

### Преминаване от капсули или перорален разтвор на трансдермални пластири

Въз основа на сравнимата експозиция между перорален и трансдермален ривастигмин (вж. точка 5.2), пациентите, лекувани с Exelon капсули или перорален разтвор могат да преминат на лечение с Exelon трансдермални пластири, както следва:

- Пациент, който приема доза от 3 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема доза от 6 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема постоянна и добре поносима доза от 9 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на лечение с 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири. Ако пероралната доза от 9 mg/дневно не е била постоянна или добре толерирана, се препоръчва преминаване на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири.
- Пациент, който приема доза от 12 mg/дневно перорален ривастигмин може да премине на

лечение с 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири.

След преминаване на лечение с 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири, в случай че се понася добре след минимален период на лечение от четири седмици, дозата от 4,6 mg/24 часа трябва да се увеличи на 9,5 mg/24 часа, което е препоръчаната ефективна доза.

Препоръчва се първият трансдермален пластир да се приложи в деня след приема на последната перорална доза.

#### Специални популации

- Педиатрична популация: Няма съответна употреба на Exelon в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.
- Пациенти с тегло под 50 kg: Необходимо е повишено внимание при титриране на дозата при пациенти с тегло под 50 kg над препоръчителната ефективна доза от 9,5 mg/24 часа (вж. точка 4.4). При тях могат да се получат повече нежелани реакции и е по-вероятно лечението да бъде спряно поради появата на нежелани реакции.
- Чернодробно увреждане: Поради повишената експозиция при леко до умерено по тежест чернодробно увреждане, наблюдавана при пероралните форми, трябва стриктно да се следват препоръките за титриране в зависимост от индивидуалната поносимост. Пациентите с клинично значимо чернодробно увреждане могат да получат повече дозозависими нежелани реакции. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е особено внимание при титрирането на дозата при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).
- Бъбречно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Начин на приложение

Трансдермалните пластири трябва да се прилагат веднъж дневно на суха, чиста, обезкосмена, здрава кожа в горната или долна част на гърба, мишницата или гърдите, на място, което няма да има триене от прилепнали дрехи. Не се препоръчва прилагане на трансдермалния пластир в областта на бедрото или корема поради намалена бионаличност на ривастигмин, наблюдавана при поставяне на трансдермалния пластир в тези области.

Трансдермалният пластир не трябва да се прилага върху кожа, която е зачервена, възпалена или с нарушена цялост. За да се намали до минимум възможния риск от възпаление на кожата, трябва да се избягва повторно прилагане на същото място за период от 14 дена.

#### **Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да получат някои важни инструкции относно приложението:**

- Всеки ден пластирът от предишния ден трябва да се отстрани преди да се постави новият (вж. точка 4.9).
- Пластирът трябва да се замени с друг след 24 часа. Във всеки момент трябва да се носи само по един пластир (вж. точка 4.9).
- Пластирът трябва да се притисне здраво надолу в продължение на поне 30 секунди, като се използва дланта на ръката, докато ъглите залепнат добре.
- Ако пластирът падне, трябва да се постави нов за остатъка от деня, който да се замени с нов в обичайното време на следващия ден.
- Пластирът може да се използва в ежедневието, включително при къпане и горещо време.
- Пластирът не трябва да се излага на външни източници на топлина (напр. прекомерно излагане на слънце, сауни, солариуми) за продължителен период от време.
- Пластирът не трябва да се реже на парчета.

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество ривастигмин, към други карбаматни производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предшестваща анамнеза за реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир (вж. точка 4.4).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Честотата и тежестта на нежеланите реакции обикновено нараства при по-високите дози, особено при промяна на дозите. Ако лечението се прекъсне за повече от три дни, то трябва да се започне отново с 4,6 mg/24 часа.

#### Неправилно прилагане на лекарствения продукт и грешки при дозирането, водещи до предозиране

Неправилното прилагане на лекарствения продукт и грешките при дозирането на Exelon трансдермален пластир водят до сериозни нежелани реакции; при някои случаи се е налагала хоспитализация и рядко се е стигало до летален изход (вж. точка 4.9). Повечето случаи на неправилно прилагане на лекарствения продукт и грешки при дозирането му са свързани с немахане на стария пластир при поставянето на новия и носене на повече от един пластир по едно и също време. Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва получат важни инструкции относно прилагането на Exelon трансдермален пластир (вж. точка 4.2).

#### Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане и диария, са дозозависими, и може да настъпят най-вече при започване на лечението и/или повишаване на дозата (вж. точка 4.8). Тези нежелани реакции възникват най-често при жени. При пациенти, които показват признаци и симптоми на дехидратация, в резултат на продължително повръщане или диария, може да се предприемат интравенозни вливания, намаляване на дозата или спиране на терапията, ако бъдат открити и лекувани навреме. Дехидратацията може да доведе до сериозни последици.

#### Загуба на тегло

При пациентите с болест на Алцхаймер може да се понижи теглото при прием на инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. По време на лечението с Exelon трансдермални пластири трябва да се следи теглото на пациента.

#### Брадикардия

Удължен QT интервал, отчетен на електрокардиограма, може да възникне при пациенти, лекувани с определени лекарствени продукти инхибитори на холинестеразата, включително ривастигмин. Ривастигмин може да причини брадикардия, което е рисков фактор за възникване на *torsade de pointes*, предимно при пациенти с други рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с вече съществуващо удължаване на QT интервала или с фамилна анамнеза за удължен QT интервал, или при пациенти с по-висок риск за развитие на *torsade de pointes*, например такива с декомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен миокарден инфаркт, брадиаритмия и склонност към хипокалиемия или хипомагнезиемия, или приемащи по същото време лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват удължаване на QT интервала и/или *torsade de pointes*. Може също да се наложи клинично проследяване (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.8).

### Други нежелани реакции

Трябва да се внимава при предписване на Exelon трансдермални пластири:

- при пациенти със синдрома на болния синусов възел или нарушения на проводимостта (синуатриален блок, атриовентрикуларен блок) (вж. точка 4.8);
- при пациенти с активна стомашна или дуоденална язва или пациенти с предиспозиция за тези заболявания, тъй като ривастигмин може да причини повишение на секрецията на солна киселина в стомаха (вж. точка 4.8);
- при пациенти с предиспозиция към обструкция на пикочните пътища и припадъци, холинергичните вещества могат да индуцират или да доведат до екзацербация на тези заболявания;
- при пациентите с анамнеза за астма или обструктивно белодробно заболяване.

### Кожни реакции на мястото на приложение

При прилагане на ривастигмин пластир може да възникнат кожни реакции на мястото на приложение и обикновено са леки или умерени по тежест. Пациентите и обгрижващия ги персонал трябва да бъдат внимателно инструктирани за това.

Тези реакции не са сами по себе си признак на алергизиране. Все пак, употребата на ривастигмин пластир може да доведе до алергичен контактен дерматит.

Алергичен контактен дерматит трябва да се подозира, ако реакцията на мястото на приложение е разпространена извън границите на пластира, ако има данни за по-интензивна локална реакция (напр. увеличаващ се еритем, едем, папули, везикули) и ако симптомите не се повлияват значително в рамките на 48 часа след премахване на пластира. В тези случаи лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

Пациентите, при които се развият реакции на мястото на приложение, насочващи към алергичен контактен дерматит към ривастигмин пластир и които все още се нуждаят от лечение с ривастигмин, след отрицателен тест за алергия и под строг медицински контрол, трябва да преминат към перорално лечение с ривастигмин. Възможно е някои пациенти, чувствителни към ривастигмин при експозиция на ривастигмин пластир, да не могат да приемат ривастигмин под каквато и да е форма.

Има редки постмаркетингови съобщения за пациенти, при които е наблюдаван алергичен дерматит (дисеминиран), след приложение на ривастигмин, независимо от начина на приложение (перорален, трансдермален). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.3).

### Други предупреждения и предпазни мерки

Ривастигмин може да доведе до екзацербация или да предизвика екстрапирамидни симптоми.

След работа с Exelon трансдермални пластири трябва да се избягва контакт с очите (вж. точка 5.3). Ръцете трябва да се мият със сапун и вода след отстраняване на пластира. В случай на контакт с очите или ако очите се зачервят след работа с пластира, ги измийте веднага с обилно количество вода и потърсете лекарска помощ, ако симптомите не отшумят.

### Специални популации

- При пациентите с телесно тегло под 50 kg може да се появят повече нежелани реакции и е по-вероятно да преустановят лечението поради нежелани реакции (вж. точка 4.2). Внимателно титрирайте и проследете тези пациенти за поява на нежелани реакции (напр. прекомерно гадене или повръщане) и обмислете намаляване на поддържащата доза до 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир при поява на такива нежелани реакции.

- Чернодробно увреждане: При пациентите с клинично-значимо чернодробно увреждане може да се появят повече нежелани реакции. Трябва стриктно да се спазват препоръките за титриране на дозата в зависимост от индивидуалната поносимост. Не са проучвани пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е особено внимание при титрирането на дозата при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията с Exelon трансдермални пластири.

Като холинестеразен инхибитор ривастигмин може да усилва ефектите на мускулните релаксанти от сукцинилхолинов тип по време на анестезия. Препоръчва се повишено внимание при избора на средствата за анестезия. При необходимост може да се обмисли възможно коригиране на дозата или временно спиране на лечението.

Във връзка с фармакодинамичните ефекти и възможни добавъчни ефекти, ривастигмин не трябва да се дава заедно с други холиномиметични вещества. Ривастигмин може да повлияе действието на антихолинергичните лекарствени продукти (напр. оксибутирин, толтеродин).

При съвместна употреба на различни бета блокери (включително атенолол) и ривастигмин се съобщават добавъчни ефекти водещи до брадикардия (която може да доведе до синкоп). Очаква се сърдечно-съдовите бета блокери да бъдат свързани с по-голям риск, но има получени съобщения и от пациенти, използващи други бета блокери. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на ривастигмин с бета блокери и други средства, водещи до брадикардия (напр. клас III антиаритмични средства, калциеви антагонисти, дигиталисови гликозиди, пилокарпин).

Тъй като брадикардията представлява рисков фактор за развитие на *torsades de pointes*, комбинирането на ривастигмин с лекарствени продукти, които могат да предизвикат удължаване на QT интервала или *torsades de pointes*, като например антипсихотици, напр някои фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензамиди (сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, халоперидол, дроперидол, цизарпид, циталограм, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин, трябва да става при повишено внимание, като може да се наложи и клинично мониториране (ЕКГ).

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между перорален ривастигмин и дигоксин, варфарин, диазепам или флуоксетин при проучвания със здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време, предизвикано от варфарин, не се повлиява от приложението на ривастигмин. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху сърдечната проводимост след съвместното приложение на перорален ривастигмин и дигоксин.

Съпътстващото приложение на ривастигмин с често предписвани лекарствени продукти като антиацити, антиеметици, антидиабетни средства, централно-действащи антихипертензивни средства, калциеви антагонисти, инотропни средства, противоисхемични, нестероидни противовъзпалителни средства, естрогени, аналгетици, бензодиазепини и антихистамини, не е свързано с промяна на кинетиката на ривастигмин или с повишен риск от клинично значими неблагоприятни ефекти.

Съгласно данните за метаболизма на ривастигмин метаболитните взаимодействия с други лекарствени продукти изглеждат малко вероятни, въпреки че той може да инхибира медирания от бутирилхолинестеразата метаболизъм на други вещества.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### **Бременност**

При бременни животни ривастигмин и/или метаболитите преминават през плацентата. Не е известно дали това се случва и при хората. Няма клинични данни за случаи на експозиция при бременност. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава увеличение на гестационното време. Ривастигмин не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

### **Кърмене**

При животни ривастигмин се екскретира в млякото. Не е известно, дали ривастигмин се екскретира в кърмата. Затова жените на лечение с ривастигмин не трябва да кърмят.

### **Фертилитет**

Няма наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета или репродуктивната способност при плъхове (вж. точка 5.3). Ефектите на ривастигмин върху фертилитета при хора са неизвестни.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Болестта на Алцхаймер може да причини постепенно нарушаване на способността за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това ривастигмин може да причини синкоп или делириум. В резултат на това ривастигмин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Следователно, при пациентите с деменция, които са на лечение с ривастигмин, способността да продължат да шофират или работят със сложни машини, трябва редовно да се подлага на оценка от лекуващия лекар.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### **Обобщение на профила на безопасност**

Кожни реакции на мястото на приложение (обикновено лек до умерен еритем на мястото на приложение), са най-честите нежелани реакции, наблюдавани при употреба на Exelon трансдермален пластир. Следващите най-чести нежелани реакции са стомашно-чревни и включват гадене и повръщане.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

### **Таблично представяне на нежеланите реакции**

Таблица 1 показва нежеланите реакции, съобщени при 1 670 пациенти с Алцхаймерова деменция, лекувани в рандомизирани, двойнослепи, плацебо- и активно контролирани клинични проучвания с Exelon трансдермални пластири с продължителност 24-48 седмици и през постмаркетинговия период.

**Таблица 1**

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Инфекция на пикочната система                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Анорексия, намален апетит                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нечести                                                 | Дехидратация                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Психични нарушения</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Тревожност, депресия, делириум, ажитираност                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нечести                                                 | Агресия                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| С неизвестна честота                                    | Халюцинации, безпокойство, кошмари                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Главоболие, синкоп, замаяност                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нечести                                                 | Психомоторна хиперактивност                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Много редки                                             | Екстрапирамидни симптоми                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| С неизвестна честота                                    | Влошаване на болестта на Паркинсон, гърчове, тремор, сънливост, плевротонус („Pisa“ синдром)                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Нечести                                                 | Брадикардия                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| С неизвестна честота                                    | Атриовентрикуларен блок, предсърдно мъждене, тахикардия, синдром на болния синусов възел                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Съдови нарушения</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| С неизвестна честота                                    | Хипертония                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нечести                                                 | Язва на стомаха                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| С неизвестна честота                                    | Панкреатит                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| С неизвестна честота                                    | Хепатит, повишени чернодробни функционални показатели                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Обрив                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| С неизвестна честота                                    | Пруритус, еритем, уртикария, мехури, алергичен дерматит (дисеминиран)                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Уринарна инконтиненция                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                   | Реакции на мястото на приложение на кожата (напр. еритем на мястото на приложение*, пруритус на мястото на приложение*, едем на мястото на приложение*, дерматит на мястото на приложение, възпаление на мястото на приложение), състояния на астения (напр. умора, астения), пирексия, понижено телло |
| Редки                                                   | Припадък                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

\*В 24-седмично контролирано проучване при пациенти от японски произход, еритем на мястото на приложение, едем на мястото на приложение и пруритус на мястото на приложение са съобщени като “много чести”.

#### Описание на избрани нежелани реакции

В споменатото по-горе плацебо-контролирано проучване, при употреба на по-високи дози от 13,3 mg/24 часа, нежеланите реакции като безсъние и сърдечна недостатъчност, са наблюдавани

по-често отколкото при употребата на 13,3 mg/24 часа или плацебо, което предполага наличието на взаимовръзка доза-ефект. Все пак тези реакции не настъпват с по-голяма честота при Exelon 13,3 mg/24 часа в сравнение с плацебо.

Следните нежелани реакции са наблюдавани само при Exelon капсули и перорален разтвор, но не и при клинични проучвания с Exelon трансдермални пластири: неразположеност, обърканост, повишено изпотяване (често), язва на дванадесетопръстника, исхемична болест на сърцето (рядко); гастро-интестинално кървене (много рядко); и някои случаи на тежко повръщане са свързани с руптура на хранопровода (с неизвестна честота).

#### Дразнене на кожата

В двойнослепи, контролирани клинични изпитвания реакциите на мястото на приложение са били предимно леки до умерено изразени по тежест. Честотата на кожните реакции на мястото на приложение, довели до преустановяване на лечението, е била  $\leq 2,3\%$  при пациентите, лекувани с Exelon трансдермални пластири. Честотата на кожните реакции на мястото на приложение, довели до преустановяване на лечението, е била по-висока в азиатската популация - с 4,9% и 8,4% съответно в китайската и японската популация.

В две 24-седмични двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания, кожните реакции са били измервани при всяка визита с помощта на скала за степента на дразнене. При пациентите, лекувани с Exelon трансдермални пластири, дразненето на кожата е било предимно незначително или леко по тежест. Дразненето е било оценено като тежко при  $\leq 2,2\%$  от пациентите в тези проучвания и при  $\leq 3,7\%$  от пациентите, лекувани с Exelon трансдермални пластири в едно проучване при японци.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

#### Симптоми

Повечето случаи на случайно предозиране с перорален ривастигмин не са свързани с клинични признаци и симптоми и почти всички засегнати пациенти продължават лечението с ривастигмин 24 часа след предозирането.

Съобщавани са случаи на холинергична токсичност със симптоми, които се наблюдават при умерено мускариново отравяне като миоза, зачервяване на лицето, храносмилателни нарушения, включително коремна болка, гадене, повръщане и диария, брадикардия, бронхоспазъм и повишена бронхиална секреция, хиперхидроза, неволно уриниране и/или дефекация, лакримация, хипотония и повишено слюноотделяне.

В по-тежките случаи могат да се появят и никотинови ефекти като мускулна слабост, фасцикулации, гърчове и респираторен арест, с възможен летален изход.

Освен това има постмаркетингови случаи на замаяност, тремор, главоболие, сънливост, обърканост, хипертония, халюцинации и общо неразположение. По време на постмаркетинговия период и рядко в клиничните изпитвания са съобщавани случаи на предозиране с Exelon трансдермални пластири в резултат на грешки при употребата/дозирането (прилагане на повече от един пластир по едно и също време).

## Лечение

Тъй като ривастигмин има плазмен полуживот от около 3,4 часа и продължителност на инхибиране на ацетилхолинестеразата от около 9 часа, препоръчва се при случаи на асимптоматично предозиране всички Exelon трансдермални пластири да се премахнат незабавно и да не се прилага друг трансдермален пластир през следващите 24 часа. Ако предозирането е съпроводено от тежко гадене и повръщане, трябва да се обсъди употребата на антиеметици. При нужда трябва да се предприеме симптоматично лечение за останалите нежелани реакции.

При значително предозиране може да се използва атропин. Препоръчва се начална доза от 0,03 mg/kg интравенозен атропин сулфат с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на скополамин като антидот.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, антихолинестеразни продукти, АТС код: N06DA03

Ривастигмин е инхибитор на ацетил- и бутирилхолинестеразите от карбаматен тип, за който се счита, че улеснява холинергичната невротрансмисия чрез забавяне разграждането на ацетилхолина, освободен от функционално интактните холинергични неврони. Следователно ривастигмин може да има благоприятен ефект върху холинергично медирания когнитивен дефицит при деменция, свързана с болестта на Алцхаймер или с болестта на Паркинсон.

Ривастигмин взаимодейства с прицелните ензими чрез образуване на ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензимите. При здрави млади мъже пероралната доза от 3 mg понижава активността на ацетилхолинестеразата (AChE) в цереброспиналната течност с приблизително 40% през първите 1,5 часа след приложението. Активността на ензима се връща до изходното ниво около 9 часа след постигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болест на Алцхаймер инхибирането на AChE в цереброспиналната течност от перорален ривастигмин е дозозависимо до 6 mg два пъти дневно, която е най-високата проучвана доза. Инхибирането на активността на бутирилхолинестеразата в цереброспиналната течност при 14 пациенти с болест на Алцхаймер, лекувани с перорален ривастигмин, е сходно с инхибирането на активността на AChE.

### Клинични проучвания при Алцхаймерова деменция

Ефикасността на Exelon трансдермални пластири при пациенти с Алцхаймерова деменция е показана в 24-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано, основно проучване и неговата отворена фаза на продължение и в 48-седмично двойносляпо сравнително проучване.

#### 24-седмично, плацебо-контролирано проучване

Пациентите, включени в плацебо-контролираното проучване имат MMSE (минимален преглед на психичното състояние) скор от 10-20. Ефикасността е установена чрез използване на три независими, област специфични, оценъчни показателя, които се определят на периодични интервали по време на 24-седмичния период на лечение. Тук се включват ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението) и ADAS-CGIC (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Общо впечатление на лекаря относно промяната [Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change] - подробна, цялостна оценка на пациента от изследователя, включваща приноса на оказващото грижи лице), ADAS-ADL (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Ежедневни дейности [Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living] - оценка

от страна на оказващото грижи лице на ежедневните дейности, включително личната хигиена, храненето, обличането, домакинската работа като пазаруване, запазване на способността за ориентирание в околната среда, както и участие в дейности, свързани с финансови въпроси, и т.н.). Резултатите от 24-седмичното проучване за трите оценъчни показателя са обобщени в Таблица 2.

**Таблица 2**

|                                            | <b>Exelon<br/>трансдермални<br/>пластири<br/>9,5 mg/24 часа<br/>N = 251</b> | <b>Exelon<br/>капсули<br/>12 mg/дн.<br/>N = 256</b> | <b>Плацебо<br/>N = 282</b> |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>ITT-LOCF популация</b>                  |                                                                             |                                                     |                            |
| <b>ADAS-Cog</b>                            |                                                                             |                                                     |                            |
| Средно изходно ниво $\pm$ CO               | (n=248)<br>27, $\pm$ 10,3                                                   | (n=253)<br>27,9 $\pm$ 9,4                           | (n=281)<br>28,6 $\pm$ 9,9  |
| Средна промяна след<br>24 седмици $\pm$ CO | -0,6 $\pm$ 6,4                                                              | -0,6 $\pm$ 6,2                                      | 1,0 $\pm$ 6,8              |
| p-стойност спрямо плацебо                  | 0,005* <sup>1</sup>                                                         | 0,003* <sup>1</sup>                                 |                            |
| <b>ADCS-CGIC</b>                           |                                                                             |                                                     |                            |
| Среден скор $\pm$ CO                       | (n=248)<br>3,9 $\pm$ 1,20                                                   | (n=253)<br>3,9 $\pm$ 1,25                           | (n=278)<br>4,2 $\pm$ 1,26  |
| p-стойност спрямо плацебо                  | 0,010* <sup>2</sup>                                                         | 0,009* <sup>2</sup>                                 |                            |
| <b>ADCS-ADL</b>                            |                                                                             |                                                     |                            |
| Средно изходно ниво $\pm$ CO               | (n=247)<br>50,1 $\pm$ 16,3                                                  | (n=254)<br>49,3 $\pm$ 15,8                          | (n=281)<br>49,2 $\pm$ 16,0 |
| Средна промяна след<br>24 седмици $\pm$ CO | -0,1 $\pm$ 9,1                                                              | -0,5 $\pm$ 9,5                                      | -2,3 $\pm$ 9,4             |
| p-стойност спрямо плацебо                  | 0,013* <sup>1</sup>                                                         | 0,039* <sup>1</sup>                                 |                            |

\* p $\leq$ 0,05 спрямо плацебо

ITT: *Intent-To-Treat*; LOCF: Последно извършено наблюдение (*Last Observation Carried Forward*)

<sup>1</sup> Въз основа на ANCOVA с вида лечение и държавата като фактори, и изходното на ниво ADAS-Cog като ковариата. Негативните ADAS-Cog промени означават подобрение.

Положителните ADCS-ADL промени означават подобрение.

<sup>2</sup> Въз основа на CMH тест (van Elteren тест) блокиране за държава. ADCS-CGIC скор <4 показва подобрение.

Резултатите от клинично-значимо повлиялите се от 24-седмичното плацебо-контролирано проучване са предоставени в Таблица 3. Клинични значимите подобрения са дефинирани предварително като подобрение с най-малко 4 точки от ADAS-Cog, без влошаване при ADCS-CGIC и без влошаване при ADCS-ADL.

Таблица 3

|                                                                                                     | Пациенти с клинично значим отговор (%)                           |                                           |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                                     | Exelon<br>трансдермални<br>пластири<br>9,5 mg/24 часа<br>N = 251 | Exelon<br>капсули<br>12 mg/дн.<br>N = 256 | Плацебо<br>N = 282 |
| <b>ITT-LOCF популация</b>                                                                           |                                                                  |                                           |                    |
| <b>Най-малко 4 точки<br/>подобрене от ADAS-Cog и<br/>без влошаване на ADCS-<br/>CGIC и ADCS-ADL</b> | 17,4                                                             | 19,0                                      | 10,5               |
| <b>p- стойност спрямо плацебо</b>                                                                   | 0,037*                                                           | 0,004*                                    |                    |

\*p&lt;0,05 спрямо плацебо

Както се предполага от груповото моделиране, 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири проявяват експозиция подобна на тази, предоставена от перорална доза от 12 mg/дневно.

#### 48-седмично активно контролирано, сравнително проучване

Пациентите, включени в активно контролираното, сравнително проучване имат изходен MMSE скор 10-24. Дизайнът на проучването цели сравняване на ефикасността на 13,3 mg/24 часа трансдермалния пластир спрямо 9,5 mg/24 часа трансдермалния пластир по време на 48-седмична двойно-сляпа (ДС) фаза на лечение, при пациенти с болест на Алцхаймер, които са показали функционален и когнитивен спад след първоначалната 24-48 седмична отворена фаза на лечение с поддържаща доза от 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир. Функционалният спад се оценява от изследователя, а когнитивният спад се определя чрез спадане в MMSE скор от  $\geq 2$  точки спрямо предходната визита или спадане от  $\geq 3$  точки спрямо изходната стойност. Ефикасността се установява чрез употребата на ADAS-Cog (Скала за оценка на болестта на Алцхаймер – когнитивна подскала [Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale], измерване на когнитивната функция, въз основа на поведението) и ADCS-IADL (Кооперативно проучване на болестта на Алцхаймер – Инструментални ежедневни дейности), оценяваща инструментални ежедневни дейности, включващи боравене с финанси, приготвяне на храна, пазар, способност за ориентиране в околната среда, способност за оставане сам. Получените през 48-те седмици резултати от двата инструмента за оценка са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4

| Популация/Визита |                      |          | Exelon 15 cm <sup>2</sup><br>N = 265 |            | Exelon 10 cm <sup>2</sup><br>N = 271 |            | Exelon 15 cm <sup>2</sup> |             | Exelon 10 cm <sup>2</sup> |
|------------------|----------------------|----------|--------------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|---------------------------|-------------|---------------------------|
|                  |                      |          | n                                    | Сред<br>но | n                                    | Сред<br>но | DLS<br>M                  | 95% CI      | р-<br>стойност            |
| <b>ADAS-Cog</b>  |                      |          |                                      |            |                                      |            |                           |             |                           |
| LOCF             | Изходна стойност     |          | 264                                  | 34,4       | 268                                  | 34,9       |                           |             |                           |
|                  | ДС-48-ма седм<br>ица | Стойност | 264                                  | 38,5       | 268                                  | 39,7       |                           |             |                           |
|                  | Промяна              |          | 264                                  | 4,1        | 268                                  | 4,9        | -0,8                      | (-2,1, 0,5) | 0,227                     |
| <b>ADCS-IADL</b> |                      |          |                                      |            |                                      |            |                           |             |                           |
| LOCF             | Изходна стойност     |          | 265                                  | 27,5       | 271                                  | 25,8       |                           |             |                           |
|                  | 48-ма седм<br>ица    | Стойност | 265                                  | 23,1       | 271                                  | 19,6       |                           |             |                           |
|                  | Промяна              |          | 265                                  | -4,4       | 271                                  | -6,2       | 2,2                       | (0,8, 3,6)  | 0,002*                    |

CI – доверителен интервал.

DLSM – разлика в стойностите по метода на най-малките квадрати.

LOCF – последно наблюдение изнесено напред.

ADAS-cog скорове: Негативната разлика в DLSM показва по-значимо подобрене при Exelon 15 cm<sup>2</sup> спрямо Exelon 10 cm<sup>2</sup>.

ADCS-IADL скорове: Позитивната разлика в DLSM показва по-значимо подобрене при Exelon 15 cm<sup>2</sup> спрямо Exelon 10 cm<sup>2</sup>.

N е броят пациенти с направена изходна оценка (последна оценка в първоначалната отворена фаза) и с поне една оценка след изходната (за LOCF).

DLSM, 95% CI, и р-стойността са базирани на ANCOVA (ковариационен анализ) модел коригиран за съответната страна и изходния ADAS-cog скор.

\* p<0,05

Източник: Проучване D2340-Таблица 11-6 и Таблица 11-7

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Exelon във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на Алцхаймерова деменция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Абсорбцията на ривастигмин от Exelon трансдермални пластири е бавна. След първата доза, установими плазмени концентрации се наблюдават след период на закъснение от 0,5-1 час. C<sub>max</sub> се достига след 10-16 часа. След пика, плазмената концентрация бавно се понижава през останалата част на 24-часовия период на приложение. При многократно дозиране (като при стационарно състояние), след като предходния трансдермален пластир се замени с нов, плазмената концентрация първоначално бавно се понижава за период от средно 40 минути, докато абсорбцията от новия трансдермален пластир стане по-бърза от елиминирането и плазмените стойности започват да нарастват до постигане на нов пик след приблизително 8 часа. При стационарно състояние, най-ниските нива са приблизително 50% от пиковите нива, за разлика от пероралното приложение, при което концентрацията спада фактически до нула между дозите. Въпреки че е по-малко изразено отколкото с формите за перорално приложение, експозицията на ривастигмин (C<sub>max</sub> и AUC) нараства правопрпорционално с фактор 2,6 и 4,9

при покачване от 4,6 mg/24 часа до 9,5 mg/24 часа и до 13,3 mg/24 часа, съответно. Индексът на флукутация (FI), мярка за относителната разлика между пиковите и междинните концентрации ( $(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{avg}}$ ), е 0,58 за Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири, 0,77 за Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири и 0,72 за Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермални пластири, което показва по-малката флукутация между междинните и пиковите концентрации в сравнение с формата за перорално приложение (FI = 3,96 (6 mg/дневно) и 4,15 (12 mg/дневно)).

Дозата на ривастигмин, освободена от трансдермалния пластир за период от 24 часа (mg/24 часа), не може директно да се приравни към количеството (mg) ривастигмин, което се съдържа в капсулите, по отношение на плазмената концентрация, получена за период от 24 часа.

Вариабилността между отделни индивиди на единична доза при фармакокинетичните параметри на ривастигмин (приравнени до доза/kg телесно тегло) е 43% ( $C_{\max}$ ) и 49% ( $AUC_{0-24h}$ ) след трансдермалното приложение, в сравнение със съответно 74% и 103% след пероралната форма. Вариабилността между пациентите при проучване за стационарни концентрации при Алцхаймерова деменция, е в повечето случаи 45% ( $C_{\max}$ ) и 43% ( $AUC_{0-24h}$ ) след употребата на трансдермален пластир, и съответно 71% и 73% след прилагане на пероралната форма.

Наблюдавана е взаимовръзката между експозицията с активното вещество при стационарно състояние (ривастигмин и метаболит NAP226-90) и телесното тегло при пациенти с Алцхаймерова деменция. В сравнение с пациентите с телесно тегло 65 kg, стационарните концентрации на ривастигмин при пациент с телесно тегло 35 kg биха се удвоили приблизително, докато при пациент с телесно тегло 100 kg концентрациите биха се намалили приблизително на половина. Ефектът на телесното тегло върху експозицията с активното вещество предполага специално внимание при пациентите с много ниско телесно тегло по време на покачващото титриране на дозите (вж. точка 4.4).

Експозицията ( $AUC_{\infty}$ ) на ривастигмин (и метаболита NAP226-90) е по-висока когато трансдермалния пластир се приложи в горната част на гърба, гърдите или мишницата и е приблизително 20–30% по-ниска при прилагане на корема или бедрата.

Не се наблюдава значимо натрупване на ривастигмин или метаболита NAP226-90 в плазмата при пациенти с болестта на Алцхаймер, с изключение на това, че плазмените нива на втория ден от лечението с трансдермален пластир са по-високи отколкото на първия ден.

### Разпределение

Ривастигмин се свързва слабо с плазмените белтъци (приблизително 40%). Той лесно преминава кръвно-мозъчната бариера и има привиден обем на разпределение в границите на 1,8-2,7 l/kg.

### Биотрансформация

Ривастигмин се метаболизира бързо и в значителна степен с привиден елиминационен полуживот в плазмата приблизително 3,4 часа след отстраняване на трансдермалния пластир. Елиминирането е ограничено от степента на абсорбция (flip-flop кинетика), което обяснява по-дългия  $t_{1/2}$  след трансдермалния пластир (3,4 часа), в сравнение с пероралното и интравенозно приложение (1,4 до 1,7 часа). Метаболизмът е главно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилиран метаболит NAP226-90. *In vitro* този метаболит показва минимално инхибиране на ацетилхолинестеразата (<10%).

Въз основа на проучвания *in vitro* не се очакват фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от следните цитохром изоензими: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. Въз основа на доказателствата от проучвания при животни основните цитохром P450 изоензими участват в минимална степен в метаболизма на ривастигмин. Тоталният плазмен клирънс на ривастигмин е приблизително

130 l/час след интравенозна доза от 0,2 mg и намалява до 70 l/час след интравенозна доза от 2,7 mg, което е в съответствие с нелинеарната прякопропорционална фармакокинетика на ривастигмин в резултат на насищане на неговото елиминиране.

Отношението метаболит към изходно вещество  $AUC_{\infty}$  е приблизително 0,7 след прилагане на трансдермалния пластир спрямо 3,5 след перорално приложение, което показва че след дермално лечение настъпва по-малка степен на метаболизъм, в сравнение с пероралното лечение. След прилагане на трансдермалния пластир се образува по-малко NAP226-90, вероятно поради липсата на предсистемен (ефект на първо преминаване в черния дроб) метаболизъм, в сравнение с пероралното приложение.

#### Елиминиране

В урината се откриват следи от непроменен ривастигмин. Бъбречната екскреция на метаболитите е главният път на елиминиране след прилагане на трансдермалния пластир. След прилагането на  $^{14}C$ -ривастигмин елиминирането чрез бъбреците е бързо и на практика пълно (>90%) в рамките на 24 часа. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира с фекаса.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че употребата на никотин повишава пероралния клирънс на ривастигмин с 23% при пациенти с болест на Алцхаймер (n=75 пушачи и 549 непушачи) при перорален прием на ривастигмин в дози до 12 mg/ден.

#### Специални популации

##### Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху експозицията на ривастигмин при пациенти с болест на Алцхаймер лекувани с Exelon трансдермални пластири.

##### Чернодробно увреждане

Не е провеждано проучване с Exelon трансдермални пластири при лица с чернодробно увреждане. След перорално приложение  $C_{max}$  на ривастигмин е приблизително 60% по-висока и  $AUC$  за ривастигмин е повече от два пъти по-висока при лица с леко до умерено тежко чернодробно увреждане отколкото при здрави лица.

След единична перорална доза от 3 mg или 6 mg, средният орален клирънс на ривастигмин е приблизително 46-63% по-нисък при пациентите с леко до умерено по тежест чернодробно увреждане (n=10, Child-Pugh скор 5-12, доказан с биопсия), отколкото при здрави индивиди (n=10).

##### Бъбречно увреждане

Не е провеждано проучване с Exelon трансдермални пластири при лица с бъбречно увреждане. Въз основа на популационен анализ, креатининовият клирънс няма изявен ефект върху концентрацията на ривастигмин или неговите метаболити в стационарно състояние. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията за токсичност при перорално многократно прилагане при мишки, плъхове, зайци, кучета и миниатюрни прасета показват единствено ефекти, свързани със засилено фармакологично действие. Не е наблюдавана токсичност към прицелен орган. Пероралното и локално дозиране при проучвания върху животни е ограничено поради чувствителността на използваните модели върху животни.

Ривастигмин не е мутагенен при батерия от стандартизирани *in vitro* и *in vivo* тестове, освен при теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв в доза  $10^4$  пъти по-висока от предвидената клинична експозиция. Микронуклеарният тест *in vivo* е отрицателен.

Главният метаболит NAP226-90 също не показва генотоксичен потенциал.

Липсват доказателства за канцерогенност при проучвания при мишки (перорално и локално приложение) и при проучване при плъхове (перорално приложение) с максимално поносима доза. Експозицията на ривастигмин и метаболитите му е приблизително равна на експозицията при хора с най-високите дози на ривастигмин капсули и трансдермални пластири.

При животни ривастигмин преминава през плацентата и се екскретира в млякото. Проучванията при пероралното приложение при плъхове и зайци не дават доказателства за тератогенен потенциал от страна на ривастигмин. В проучвания на пероралното приложение при мъжки и женски плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти на ривастигмин върху фертилитета и репродуктивната способност нито при поколенията на родителите, нито при малките на тези родители. Не са провеждани специфични проучвания за дермално приложение при бременни животни.

Ривастигмин трансдермални пластири не са фототоксични и се счита, че не водят до сензибилизиране. В някои други проучвания за дермална токсичност се наблюдава лек ефект на дразнене върху кожата на лабораторни животни, в това число и на контролите. Това може да показва, че Exelon трансдермални пластири могат да предизвикват лек еритем при пациентите.

В проучване при зайци е установен потенциал на ривастигмин да предизвиква леко дразнене на очите/лигавиците. Следователно пациентите/лицата, оказващи здравни грижи трябва да избягват контакт с очите след боравене с пластира (вж. точка 4.4).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Защитен слой

Полиетиленов терефталатен филм, лакиран

#### Матрикс на лекарствения продукт

Алфа-токоферол  
Поли(бутилметакрилат, метилметакрилат)  
Акрилен съполимер

#### Адхезивен матрикс

Алфа-токоферол  
Силиконово масло  
Диметикон

#### Слой, освобождаващ лекарственото вещество

Полиестеренов филм, обвит с флуорополимер

### **6.2 Несъвместимости**

За да се предотврати повлияване на адхезивните свойства на трансдермалния пластир не трябва да се прилага крем, лосион и пудра върху областта от кожата, където ще се прилага лекарствения продукт.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте трансдермалния пластир в сашето преди употреба.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Exelon 9 mg/5 cm<sup>2</sup>, 18 mg/10 cm<sup>2</sup> и 27 mg/15 cm<sup>2</sup> трансдермални пластири са опаковани поотделно в защитени от деца, запечатани сашета, направени от хартия/полиетилентерефталат/алуминий/полиакрилонитрилов (PAN) мултиламилиран материал (хартия/PET/алуминий/PAN) или в запечатани, защитени от деца сашета, направени от многослоен ламинат, състоящ се от хартия/полиетилентерефталат/полиетилен/алуминий/полиамид (хартия/PET/PE/алуминий/PA).

#### Exelon 4,6 mg/24 h трансдермален пластир

Налични в опаковки, съдържащи 7, 30 или 42 сашета и групови опаковки, съдържащи 60, 84 или 90 сашета.

#### Exelon 9,5 mg/24 h трансдермален пластир

Налични в опаковки, съдържащи 7, 30 или 42 сашета и групови опаковки, съдържащи 60, 84 или 90 сашета.

#### Exelon 13,3 mg/24 h трансдермален пластир

Налични в опаковки, съдържащи 7 или 30 сашета и групови опаковки, съдържащи 60 или 90 сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Използваните трансдермални пластири трябва да бъдат прегънати на половина с адхезивната повърхност навътре, да се поставят в оригиналното саше и изхвърлени по безопасен начин и на място, недостъпно за деца. Всички използвани или неизползваните трансдермални пластири трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или върнати в аптеката.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Exelon 4,6 mg/24 h трансдермален пластир

EU/1/98/066/019-022  
EU/1/98/066/031-032  
EU/1/98/066/035-038  
EU/1/98/066/047-048

### Exelon 9,5 mg/24 h трансдермален пластир

EU/1/98/066/023-026  
EU/1/98/066/033-034  
EU/1/98/066/039-042  
EU/1/98/066/049-050

### Exelon 13,3 mg/24 h трансдермален пластир

EU/1/98/066/027-030  
EU/1/98/066/043-046

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 12 май 1998 г.  
Дата на последно подновяване: 20 май 2008 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

### **Капсула, твърда**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

### **Перорален разтвор**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

### **Трансдермален пластир**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара във всяка държава членка Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува окончателните обучителни материали с Националните компетентни власти.

ПРУ трябва да гарантира, след обсъждане и съгласуване с Националните компетентни власти, във всяка държава членка, където Exelon пластир се продава, че всички лекари, които се очаква да предписват Exelon пластир, ще бъдат снабдени с информационен пакет за лекаря, съдържащ следните елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Карта за напомняне на пациента
- Указания за снабдяването на пациентите и тези, които се грижат за тях, с карта за напомняне на пациента

Картата за напомняне на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.
- Само по един пластир дневно.
- Не режете пластира на парченца.
- Притиснете пластира здраво на мястото му поне за 30 секунди, като използвате дланта на ръката.
- Как да използвате картата за напомняне, за да записвате поставянето и махането на

пластирите.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 1,5 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 1,5 mg ривастигмин като ривастигминов хидрогента́ртат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 твърди капсули  
56 твърди капсули  
112 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| EU/1/98/066/001 | 28 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/002 | 56 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/003 | 112 твърди капсули |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 1,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 1,5 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 3,0 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 3,0 mg ривастигмин като ривастигминов хидрогента́ртат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 твърди капсули  
56 твърди капсули  
112 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| EU/1/98/066/004 | 28 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/005 | 56 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/006 | 112 твърди капсули |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 3,0 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 3,0 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 4,5 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 4,5 mg ривастигмин като ривастигминов хидрогента́ртат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 твърди капсули  
56 твърди капсули  
112 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| EU/1/98/066/007 | 28 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/008 | 56 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/009 | 112 твърди капсули |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 4,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 4,5 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 6,0 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 6,0 mg ривастигмин като ривастигминов хидрогента́ртат.

**3. СПИСКЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 твърди капсули  
56 твърди капсули  
112 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се поглъща цяла без разчупване или отваряне.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                    |
|-----------------|--------------------|
| EU/1/98/066/010 | 28 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/011 | 56 твърди капсули  |
| EU/1/98/066/012 | 112 твърди капсули |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 6,0 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 6,0 mg твърди капсули  
ривастигмин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 2 mg/ml перорален разтвор  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа 2 mg ривастигмин като ривастигминов хидрогента́ртат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев бензоат (E211), лимонена киселина, натриев цитрат, хинолиново жълто оцветител (E104) и пречистена вода.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Перорален разтвор

50 ml  
120 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте Exelon перорален разтвор в рамките на 1 месец от отварянето на бутилката.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.  
Да се съхранява в изправено положение.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |        |
|-----------------|--------|
| EU/1/98/066/018 | 50 ml  |
| EU/1/98/066/013 | 120 ml |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 2 mg/ml [само на сгъваемата кутия]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [само на сгъваемата кутия]

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC [само на сгъваемата кутия]  
SN [само на сгъваемата кутия]  
NN [само на сгъваемата кутия]

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 5 cm<sup>2</sup> съдържа 9 mg ривастигмин и отделя 4,6 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 трансдермални пластира  
30 трансдермални пластира  
42 трансдермални пластира

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/019 | 7 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)    |
| EU/1/98/066/020 | 30 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/031 | 42 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/035 | 7 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA)  |
| EU/1/98/066/036 | 30 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |
| EU/1/98/066/047 | 42 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 4,6 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 5 cm<sup>2</sup> съдържа 9 mg ривастигмин и отделя 4,6 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 трансдермални пластира. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.  
42 трансдермални пластира. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/021 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/алуминий/РАN)   |
| EU/1/98/066/022 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/алуминий/РАN)   |
| EU/1/98/066/032 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/алуминий/РАN)   |
| EU/1/98/066/037 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/РЕ/алуминий/РА) |
| EU/1/98/066/038 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/РЕ/алуминий/РА) |
| EU/1/98/066/048 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/РЕ/алуминий/РА) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 4,6 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 5 cm<sup>2</sup> съдържа 9 mg ривастигмин и отделя 4,6 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 60 (2 опаковки по 30) трансдермални пластира  
Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) трансдермални пластира  
Групова опаковка: 84 (2 опаковки по 42) трансдермални пластира

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/021 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/022 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/032 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/037 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |
| EU/1/98/066/038 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |
| EU/1/98/066/048 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 4,6 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 трансдермален пластир в саше

**6. ДРУГО**

Поставяйте по един пластир дневно. Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 10 cm<sup>2</sup> съдържа 18 mg ривастигмин и отделя 9,5 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 трансдермални пластира  
30 трансдермални пластира  
42 трансдермални пластира

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/023 | 7 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)    |
| EU/1/98/066/024 | 30 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/033 | 42 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/039 | 7 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA)  |
| EU/1/98/066/040 | 30 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |
| EU/1/98/066/049 | 42 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 9,5 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 10 cm<sup>2</sup> съдържа 18 mg ривастигмин и отделя 9,5 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 трансдермални пластира. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.  
42 трансдермални пластира. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/025 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/026 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/034 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/041 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/РА) |
| EU/1/98/066/042 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/РА) |
| EU/1/98/066/050 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/РА) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 9,5 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 10 cm<sup>2</sup> съдържа 18 mg ривастигмин и отделя 9,5 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 60 (2 опаковки по 30) трансдермални пластира  
Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) трансдермални пластира  
Групова опаковка: 84 (2 опаковки по 42) трансдермални пластира

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/025 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/026 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/034 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/041 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |
| EU/1/98/066/042 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |
| EU/1/98/066/050 | 84 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 9,5 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 трансдермален пластир в саше

**6. ДРУГО**

Поставяйте по един пластир дневно. Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 15 cm<sup>2</sup> съдържа 27 mg ривастигмин и отделя 13,3 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 трансдермални пластира  
30 трансдермални пластира

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/027 | 7 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)    |
| EU/1/98/066/028 | 30 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/043 | 7 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA)  |
| EU/1/98/066/044 | 30 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 13,3 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 15 cm<sup>2</sup> съдържа 27 mg ривастигмин и отделя 13,3 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 трансдермални пластира. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/029 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/алуминий/РАN)   |
| EU/1/98/066/030 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/алуминий/РАN)   |
| EU/1/98/066/045 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/РЕ/алуминий/РА) |
| EU/1/98/066/046 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/РЕТ/РЕ/алуминий/РА) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 13,3 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 трансдермален пластир от 15 cm<sup>2</sup> съдържа 27 mg ривастигмин и отделя 13,3 mg/24 часа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен съполимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Групова опаковка: 60 (2 опаковки по 30) трансдермални пластира  
Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) трансдермални пластира

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.  
Съхранявайте пластира в сашето до употребата.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| EU/1/98/066/029 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/030 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/алуминий/PAN)   |
| EU/1/98/066/045 | 60 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |
| EU/1/98/066/056 | 90 трансдермални пластира (саше: хартия/PET/PE/алуминий/PA) |

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Exelon 13,3 mg/24 h

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**САШЕ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир  
ривастигмин

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Трансдермално приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 трансдермален пластир в саше

**6. ДРУГО**

Поставяйте по един пластир дневно. Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Exelon 1,5 mg твърди капсули**

**Exelon 3,0 mg твърди капсули**

**Exelon 4,5 mg твърди капсули**

**Exelon 6,0 mg твърди капсули**

ривастигмин (rivastigmine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Exelon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exelon
3. Как да приемате Exelon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Exelon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Exelon и за какво се използва

Активното вещество на Exelon е ривастигмин.

Ривастигмин принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациентите с Алцхаймерова деменция или при пациентите с деменция при болест на Паркинсон, определени нервни клетки в мозъка умират, което води до освобождаването на високи нива на невротрансмитера ацетилхолин (субстанция, която позволява на нервните клетки да се свързват една с друга). Ривастигмин действа като блокира ензимите, които разрушават ацетилхолина – ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Блокирайки тези ензими Exelon позволява да се достигнат високи нива на ацетилхолин в мозъка, които спомагат за намаляване на симптомите при болест на Алцхаймер и деменция, свързана с болест на Паркинсон.

Exelon се използва за лечение на възрастни пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция, прогресивно мозъчно заболяване, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението. Капсулите и пероралният разтвор могат да се използват също така за лечение на деменция при възрастни пациенти с болест на Паркинсон.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exelon

#### Не приемайте Exelon

- ако сте алергични към ривастигмин (активното вещество в Exelon) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате кожна реакция, разпространяваща се извън границите на пластира, ако има по-

интензивна локална реакция (като поява на мехури, разрастващо се кожно възпаление, подуване) и ако не се подобри в рамките на 48 часа след отстраняване на трансдермалния пластир.

Ако това се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар и не приемайте Exelon.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Exelon:

- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване като неправилен или бавен сърдечен ритъм, удължаване на QT интервала, фамилна анамнеза за удължен QT интервал, *torsade de pointes* (животозастрашаваша аритмия), или имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта.
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва.
- ако имате или някога сте имали затруднения при уриниране.
- ако имате или някога сте имали гърчове.
- ако имате или някога сте имали астма или тежко дихателно заболяване.
- ако имате или някога сте имали увредена бъбречна функция.
- ако имате или някога сте имали увредена чернодробна функция.
- ако имате треперене.
- ако имате ниско телесно тегло.
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако не сте приемали Exelon в продължение на повече от три дни, не приемайте следващата доза преди да сте разговаряли с Вашия лекар.

### **Деца и юноши**

Няма съответна употреба на Exelon в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.

### **Други лекарства и Exelon**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Exelon не трябва да се дава заедно с други лекарства, които имат подобни на Exelon ефекти. Exelon може да взаимодейства с антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за облекчаване на коремни болки или спазми, за лечение на болест на Паркинсон, или за предотвратяване на болест на пътуването).

Exelon не трябва да се приема по едно и също време с метоклопрамид (лекарство, което се използва за облекчаване или предотвратяване на гадене и повръщане). Приемът на двете лекарства едновременно може да доведе до проблеми като изтръпване на крайниците и треперене на ръцете.

Ако трябва да се подложите на операция докато приемате Exelon, уведомете Вашия лекар преди да Ви бъде дадена упойка, тъй като Exelon може да засили ефектите на някои мускулни релаксанти по време на упойка.

Необходимо е повишено внимание при прием на Exelon заедно с бета блокери (лекарства като атенолол, използвани за лечение на хипертония, стенокардия и други сърдечни проблеми). Приемът на двете лекарства едновременно може да предизвика проблеми като забавяне на сърдечната честота (брадикардия), което може да доведе до припадане или загуба на съзнание.

Необходимо е повишено внимание при прием на Exelon заедно с други лекарства, които може

да повлияят сърдечния ритъм или електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала).

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от употребата на Exelon трябва да бъдат оценени спрямо възможните ефекти върху нероденото Ви дете. Exelon не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Не трябва да кърмите по време на лечението с Exelon.

### **Шофиране и работа с машини**

Вашият лекар ще Ви каже, дали Вашето заболяване позволява безопасно да шофирате и работите с машини. Exelon може да причини замаяност и сънливост, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Ако се почувствате замаяни или сънливи, не шофирайте, не работете с машини и не извършвайте други дейности, които изискват Вашето внимание.

## **3. Как да приемате Exelon**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Как да започнете лечението**

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Exelon да приемете.

- Лечението обикновено започва с ниска доза.
- Вашият лекар постепенно ще повишава дозата в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- Най-високата доза, която трябва да се приема е 6,0 mg два пъти дневно.

Вашият лекар редовно ще проверява дали при Вас лекарството има желания ефект. Вашият лекар също така ще проследява и теглото Ви, докато приемате това лекарство.

Ако повече от три дни не сте приемали Exelon, не приемайте следващата доза, преди да говорите с Вашия лекар.

### **Прием на лекарството**

- Кажете на човека, който се грижи за Вас, че приемате Exelon.
- За да имате полза от лекарството, трябва да го приемате всеки ден.
- Приемайте Exelon два пъти на ден сутрин и вечер с храна.
- Погълтайте капсулите цели с напитка.
- Не отваряйте и не стискайте капсулите.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Exelon**

Ако случайно сте приели повече Exelon, отколкото трябва, информирайте Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинско наблюдение. Някои пациенти, които случайно са приели прекалено много Exelon, са имали повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане), диария, високо кръвно налягане и халюцинации. Могат да се появят също забавяне на сърдечния ритъм и припадъци.

### **Ако сте пропуснали да приемете Exelon**

Ако видите, че сте пропуснали да приемете дозата си Exelon, изчакайте и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата е възможно по-често да имате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции постепенно изчезват след като организмът привикне към лекарството.

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Чувство на замаяност
- Загуба на апетит
- Стомашни проблеми като повдигане (гадене) или позиви за поръщане (повръщане), диария

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Потене
- Главоболие
- Киселини
- Загуба на тегло
- Коремна болка
- Чувство на тревожност
- Чувство на умора или слабост
- Общо неразположение
- Треперене или обърканост
- Намален апетит
- Кошмари
- Сънливост

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Депресия
- Нарушения на съня
- Припадане или внезапна загуба на съзнание
- Промени в чернодробната функция

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Гръдна болка
- Обрив, сърбеж
- Пристъпи (гърчове)
- Язви в стомаха или червата

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Инфекция на пикочните пътища
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Проблеми със сърдечния ритъм, като ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Кървене от червата – изляващо се като кръв в изпражненията или при повръщане
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)

- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Силни позиви за повръщане (повръщане), които могат да причинят разкъсване на тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)
- Дехидратация (загуба на много течност)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)
- Агресивност, чувство на безпокойство
- Неправилен сърдечен ритъм
- „Пиза“ синдром (състояние, включващо неволно свиване на мускулите с необичайно огъване на тялото и главата на една страна)

### **Пациенти с деменция и болест на Паркинсон**

При тези пациенти някои от нежеланите реакции се наблюдават по-често. При тях също така се наблюдават и някои допълнителни нежелани реакции:

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Треперене
- Внезапно падане

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Безпокойство
- Забавен и ускорен сърдечен ритъм
- Нарушения на съня
- Прекомерно отделяне на слюнка и дехидратация
- Необичайно забавени движения или неконтролируеми движения
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията и мускулна слабост
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Депресия
- Високо кръвно налягане

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Неправилен сърдечен ритъм и лош контрол на движенията
- Ниско кръвно налягане

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- „Пиза“ синдром (състояние, включващо неволно свиване на мускулите с необичайно огъване на тялото и главата на една страна)
- Кожен обрив

**Други нежелани реакции, наблюдавани при Exelon трансдермален пластир, които могат да възникнат и при твърдите капсули:**

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Висока температура
- Силна обърканост
- Незадържане на урината (неспособност достатъчно да се задържа урината)

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Свръхактивност (повишена активност, безпокойство)

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Алергични реакции на мястото на поставяне на пластира, като например мехури или възпаление на кожата

Ако получите някоя от изброените нежелани реакции, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е възможно да се нуждаете от медицинска помощ.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Exelon**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Exelon**

- Активно вещество: ривастигминов хидрогентартат.
- Други съставки: хипромелоза, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид, желатин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171) и шеллак.

Всяка капсула Exelon 1,5 mg съдържа по 1,5 mg от ривастигмин.

Всяка капсула Exelon 3,0 mg съдържа по 3,0 mg от ривастигмин.

Всяка капсула Exelon 4,5 mg съдържа по 4,5 mg от ривастигмин.

Всяка капсула Exelon 6,0 mg съдържа по 6,0 mg от ривастигмин.

### **Как изглежда Exelon и какво съдържа опаковката**

- Exelon 1,5 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с жълта капачка и жълто тяло с надпис в червено “EXELON 1,5 mg” върху тялото.
- Exelon 3,0 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с оранжева капачка и оранжево тяло с надпис в червено “EXELON 3 mg” върху тялото.
- Exelon 4,5 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и червено тяло с надпис в бяло “EXELON 4,5 mg” върху тялото.
- Exelon 6,0 mg твърди капсули, които съдържат почти бял до бледожълт прах в капсула с червена капачка и оранжево тяло с надпис в червено “EXELON 6 mg” върху тялото.

Опаковани са в блистери с три различни размера опаковки (28, 56 и 112 капсули), но не всички от тях могат да се продават във Вашата страна.

**Притежател на разрешението за употреба**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**Производител**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за потребителя

### Exelon 2 mg/ml перорален разтвор ривастигмин (rivastigmine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Exelon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exelon
3. Как да приемате Exelon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Exelon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Exelon и за какво се използва

Активното вещество на Exelon е ривастигмин.

Ривастигмин принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациентите с Алцхаймерова деменция или при пациентите с деменция при болест на Паркинсон, определени нервни клетки в мозъка умират, което води до освобождаването на високи нива на невротрансмитера ацетилхолин (субстанция, която позволява на нервните клетки да се свързват една с друга). Ривастигмин действа като блокира ензимите, които разрушават ацетилхолина – ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Блокирайки тези ензими Exelon позволява да се достигнат високи нива на ацетилхолин в мозъка, които спомагат за намаляване на симптомите при болест на Алцхаймер и деменция, свързана с болест на Паркинсон.

Exelon се използва за лечение на възрастни пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция, прогресивно мозъчно заболяване, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението. Капсулите и пероралният разтвор могат да се използват също така за лечение на деменция при възрастни пациенти с болест на Паркинсон.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exelon

##### Не приемайте Exelon

- ако сте алергични към ривастигмин (активното вещество в Exelon) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате кожна реакция, разпространяваща се извън границите на пластира, ако има по-интензивна локална реакция (като поява на мехури, разрастващо се кожно възпаление, подуване) и ако не се подобри в рамките на 48 часа след отстраняване на трансдермалния

пластир.

Ако това се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар и не приемайте Exelon.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Exelon:

- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване като неправилен или бавен сърдечен ритъм, удължаване на QT интервала, фамилна анамнеза за удължен QT интервал, *torsade de pointes* (животозастрашаваща аритмия), или имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта.
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва.
- ако имате или някога сте имали затруднения при уриниране.
- ако имате или някога сте имали гърчове.
- ако имате или някога сте имали астма или тежко дихателно заболяване.
- ако имате или някога сте имали увредена бъбречна функция.
- ако имате или някога сте имали увредена чернодробна функция.
- ако имате треперене.
- ако имате ниско телесно тегло.
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако не сте приемали Exelon в продължение на повече от три дни, не приемайте следващата доза преди да сте разговаряли с Вашия лекар.

### **Деца и юноши**

Няма съответна употреба на Exelon в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.

### **Други лекарства и Exelon**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Exelon не трябва да се дава заедно с други лекарства, които имат подобни на Exelon ефекти. Exelon може да взаимодейства с антихолинергични лекарства (лекарства, използвани за облекчаване на коремни болки или спазми, за лечение на болест на Паркинсон, или за предотвратяване на болест на пътуването).

Exelon не трябва да се приема по едно и също време с метоклопрамид (лекарство, което се използва за облекчаване или предотвратяване на гадене и повръщане). Приемът на двете лекарства едновременно може да доведе до проблеми като изтръпване на крайниците и треперене на ръцете.

Ако трябва да се подложите на операция докато приемате Exelon, уведомете Вашия лекар преди да Ви бъде дадена упойка, тъй като Exelon може да засили ефектите на някои мускулни релаксанти по време на упойка.

Необходимо е повишено внимание при прием на Exelon заедно с бета блокери (лекарства като атенолол, използвани за лечение на хипертония, стенокардия и други сърдечни проблеми). Приемът на двете лекарства едновременно може да предизвика проблеми като забавяне на сърдечната честота (брадикардия), което може да доведе до припадане или загуба на съзнание.

Необходимо е повишено внимание при прием на Exelon заедно с други лекарства, които може да повлияят сърдечния ритъм или електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала).

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от употребата на Exelon трябва да бъдат оценени спрямо възможните ефекти върху нероденото Ви дете. Exelon не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Не трябва да кърмите по време на лечението с Exelon.

### **Шофиране и работа с машини**

Вашият лекар ще Ви каже, дали Вашето заболяване позволява безопасно да шофирате и работите с машини. Exelon може да причини замаяност и сънливост, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Ако се почувствате замаяни или сънливи, не шофирайте, не работете с машини и не извършвайте други дейности, които изискват Вашето внимание.

### **Exelon съдържа натриев бензоат (E211) и натрий**

Една от неактивните съставки на Exelon перорален разтвор е натриев бензоат (E211).

Бензоената киселина е слаб дразнител за кожата, очите и лигавиците. Това лекарство съдържа 3 mg натриев бензоат (E211) във всеки 3 ml перорален разтвор.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Exelon**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Как да започнете лечението**

Вашият лекар ще Ви каже каква доза Exelon да приемете.

- Лечението обикновено започва с ниска доза.
- Вашият лекар постепенно ще повишава дозата в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- Най-високата доза, която трябва да се приема е 6,0 mg два пъти дневно.

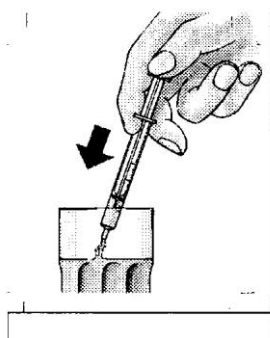
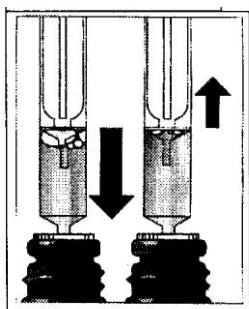
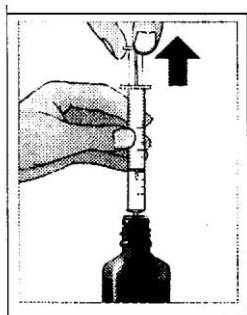
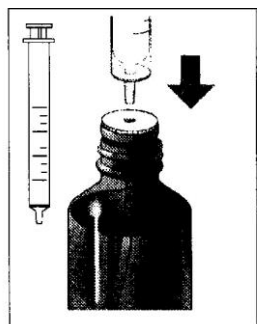
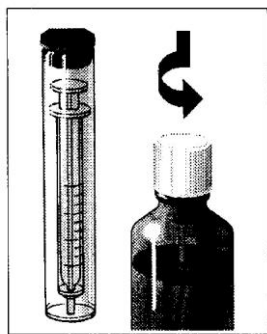
Вашият лекар редовно ще проверява дали при Вас лекарството има желания ефект. Вашият лекар също така ще проследява и теглото Ви, докато приемате това лекарство.

Ако повече от три дни не сте приемали Exelon, не приемайте следващата доза, преди да говорите с Вашия лекар.

### **Прием на лекарството**

- Кажете на човека, който се грижи за Вас, че приемате Exelon.
- За да имате полза от лекарството, трябва да го приемате всеки ден.
- Приемайте Exelon два пъти на ден сутрин и вечер с храна.

## Как да приемате лекарството



1. Подготовка на бутилката и спринцовката
  - Извадете спринцовката от предпазната опаковка.
  - Натиснете капачката, защитена срещу отваряне от деца надолу и я завъртете, за да отворите бутилката.
2. Прикрепване на спринцовката към бутилката
  - Вкарайте връхчето на спринцовката в дупката на бялата запушалка.
3. Напълване на спринцовката
  - Издърпайте буталото нагоре докато достигне точното деление, съответстващо на дозата, предписана от Вашия лекар.
4. Отстраняване на мехурчетата
  - Натиснете надолу и издърпайте нагоре буталото няколко пъти, за да премахнете всички големи въздушни мехурчета.
  - Няколкото малки въздушни мехурчета не са от значение и няма да повлияят на Вашата доза по никакъв начин.
  - Проверете дали дозата все още е точна.
  - След това отстранете спринцовката от бутилката.
5. Прием на лекарството
  - Глътнете лекарството направо от спринцовката.
  - Можете да смесите лекарството с вода в малка чашка. Разбъркайте и изпийте цялата смес.



6. След употреба на спринцовката
- Избършете външната част на спринцовката с чиста кърпа.
  - След това поставете спринцовката обратно в предпазната опаковка.
  - Поставете капачката, защитена срещу отваряне от деца обратно върху бутилката и я затворете.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Exelon**

Ако случайно сте приели повече Exelon, отколкото трябва, информирайте Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинско наблюдение. Някои пациенти, които случайно са приели прекалено много Exelon, са имали повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане), диария, високо кръвно налягане и халюцинации. Могат да се появят също забавяне на сърдечния ритъм и припадъци.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Exelon**

Ако видите, че сте пропуснали да приемете дозата си Exelon, изчакайте и вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата е възможно по-често да имате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции постепенно изчезват след като организмът привикне към лекарството.

#### **Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Чувство на замаяност
- Загуба на апетит
- Стомашни проблеми като повдигане (гадене) или позиви за поръщане (повръщане), диария

#### **Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)**

- Тревожност
- Потене
- Главоболие
- Киселини
- Загуба на тегло
- Коремна болка
- Чувство на тревожност
- Чувство на умора или слабост
- Общо неразположение
- Треперене или обърканост
- Намален апетит
- Кошмари
- Сънливост

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Депресия
- Нарушения на съня
- Припадане или внезапна загуба на съзнание
- Промени в чернодробната функция

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Гръдна болка
- Обрив, сърбеж
- Пристъпи (гърчове)
- Язви в стомаха или червата

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Инфекция на пикочните пътища
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Проблеми със сърдечния ритъм, като ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Кървене от червата – изиявяващо се като кръв в изпражненията или при повръщане
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Силни позиви за повръщане (повръщане), които могат да причинят разкъсване на тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)
- Дехидратация (загуба на много течност)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)
- Агресивност, чувство на безпокойство
- Неправилен сърдечен ритъм
- „Пиза“ синдром (състояние, включващо неволно свиване на мускулите с необичайно огъване на тялото и главата на една страна)

**Пациенти с деменция и болест на Паркинсон**

При тези пациенти някои от нежеланите реакции се наблюдават по-често. При тях също така се наблюдават и някои допълнителни нежелани реакции:

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Треперене
- Внезапно падане

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Тревожност
- Безпокойство
- Забавен и ускорен сърдечен ритъм
- Нарушения на съня
- Прекомерно отделяне на слюнка и дехидратация
- Необичайно забавени движения или неконтролируеми движения
- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон или получаване на подобни симптоми – като например мускулна скованост, затрудняване на движенията и мускулна слабост
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)

- Депресия
- Високо кръвно налягане

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Неправилен сърдечен ритъм и лош контрол на движенията
- Ниско кръвно налягане

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- „Пиза“ синдром (състояние, включващо неволно свиване на мускулите с необичайно огъване на тялото и главата на една страна)
- Кожен обрив

**Други нежелани реакции, наблюдавани при Exelon трансдермален пластир, които могат да възникнат и при пероралния разтвор:**

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Висока температура
- Силна обърканост
- Незадържане на урината (неспособност достатъчно да се задържа урината)

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Свръхактивност (повишена активност, безпокойство)

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Алергични реакции на мястото на поставяне на пластира, като например мехури или възпаление на кожата

Ако получите някоя от изброените нежелани реакции, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като е възможно да се нуждаете от медицинска помощ.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Exelon**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.
- Да се съхранява в изправено положение.
- Използвайте Exelon перорален разтвор до 1 месец след отваряне на бутилката.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Exelon**

- Активно вещество: ривастигминов хидрогентаграт. Всеки ml съдържа ривастигминов хидрогентаграт съответстващ на 2,0 mg ривастигмин база.

- Други съставки: натриев бензоат (E211), лимонена киселина, натриев цитрат, хинолиново жълто WS оцветител (E104) и пречистена вода.

### **Как изглежда Exelon и какво съдържа опаковката**

Exelon перорален разтвор се предоставя под формата на 50 ml или 120 ml бистър, жълт разтвор (2,0 mg/ml база) в бутилка от тъмно стъкло с капачка, защитена от деца, с гърло за изтегляне и самоизравняваща се запушалка. Пероралният разтвор е окомплектован със спринцовка за дозиране на перорални форми в пластмасова цилиндрична кутия.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

### **Производител**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за потребителя

**Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермален пластир**  
**Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермален пластир**  
**Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермален пластир**  
rivastigmine (ривастигмин)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Exelon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Exelon
3. Как да използвате Exelon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Exelon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Exelon и за какво се използва

Активното вещество на Exelon е ривастигмин.

Ривастигмин принадлежи към група вещества, наречени холинестеразни инхибитори. При пациентите с Алцхаймерова деменция определени нервни клетки в мозъка умират, което води до освобождаването на високи нива на невротрансмитера ацетилхолин (субстанция, която позволява на нервните клетки да се свързват една с друга). Ривастигмин действа като блокира ензимите, които разрушават ацетилхолина – ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза. Блокирайки тези ензими Exelon позволява да се достигнат високи нива на ацетилхолин в мозъка, които спомагат за намаляване на симптомите при болест на Алцхаймер.

Exelon се използва за лечение при възрастни пациенти с лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция, прогресивно мозъчно заболяване, което постепенно засяга паметта, интелектуалните способности и поведението.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Exelon

##### Не използвайте Exelon

- ако сте алергични към ривастигмин (активното вещество в Exelon) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако някога сте имали алергична реакция към подобен вид лекарство (карбаматни производни).
- ако имате кожна реакция, разпространяваща се извън границите на пластира, ако има по-интензивна локална реакция (като поява на мехури, разрастващо се кожно възпаление, подуване) и ако не се подобри в рамките на 48 часа след отстраняване на трансдермалния

пластир.

Ако това се отнася до Вас, информирайте Вашия лекар и не прилагайте Exelon трансдермални пластири.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Exelon:

- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване като неправилен или бавен сърдечен ритъм, удължаване на QT интервала, фамилна анамнеза за удължен QT интервал, *torsade de pointes* (животозастрашаваща аритмия), или имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта.
- ако имате или някога сте имали активна стомашна язва.
- ако имате или някога сте имали затруднения при уриниране.
- ако имате или някога сте имали гърчове.
- ако имате или някога сте имали астма или тежко дихателно заболяване.
- ако имате треперене.
- ако имате ниско телесно тегло.
- ако имате стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене), позиви за повръщане (повръщане) и диария. Възможно е да се дехидратирате (да загубите прекалено много течности), ако повръщането или диарията са продължителни.
- ако имате нарушена функция на черния дроб.

Ако някое от изброените се отнася до Вас, може да е необходимо Вашият лекар да следи внимателно състоянието Ви, докато приемате това лекарство.

Ако повече от три дни не сте прилагали пластира, не прилагайте следващия пластир преди да сте разговаряли с Вашия лекар.

### **Деца и юноши**

Няма съответна употреба на Exelon в педиатричната популация при лечение на болест на Алцхаймер.

### **Други лекарства и Exelon**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Exelon може да взаимодейства с антихолинергични лекарства, някои от които са лекарства, използвани за облекчаване на коремни болки или спазми (напр. дицикломид), за лечение на болест на Паркинсон (напр. амантадин), или за предотвратяване на болест на пътуването (напр. дифенхидрамин, скополамин или меклизин).

Exelon трансдермални пластири не трябва да се прилага по едно и също време с метоклопрамид (лекарство, което се използва за облекчаване или предотвратяване на гадене и повръщане). Прилагането на двете лекарства едновременно може да доведе до проблеми като изтръпване на крайниците и треперене на ръцете.

Ако трябва да се подложите на операция, докато използвате Exelon трансдермални пластири, уведомете Вашия лекар, че използвате трансдермални пластири, защото те могат да засилят ефектите на някои мускулни релаксанти по време на упойка.

Необходимо е повишено внимание при прилагане на Exelon трансдермални пластири заедно с бета блокери (лекарства като атенолол, използвани за лечение на хипертония, стенокардия и други сърдечни проблеми). Прилагането на двете лекарства едновременно може да предизвика проблеми като забавяне на сърдечната честота (брадикардия), което може да доведе до припадане или загуба на съзнание.

Необходимо е повишено внимание при прием на Exelon заедно с други лекарства, които може да повлияят сърдечния ритъм или електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала).

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте бременна, ползите от употребата на Exelon трябва да бъдат оценени спрямо възможните ефекти върху нероденото Ви дете. Exelon не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е абсолютно необходимо.

Не трябва да кърмите по време на лечение с Exelon трансдермални пластири.

### **Шофиране и работа с машини**

Вашият лекар ще Ви каже дали Вашето заболяване позволява безопасно да шофирате и работите с машини. Exelon трансдермални пластири могат да причинят прилошаване или тежко объркване. Ако се чувствате отпаднал/а или объркан/а, не шофирайте, не работете с машини и не извършвайте други дейности, които изискват Вашето внимание.

## **3. Как да използвате Exelon**

Винаги използвайте Exelon трансдермални пластири точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **ВАЖНО:**

- **Махнете стария пластир, преди да поставите ЕДИН нов пластир.**
- **Само по един пластир дневно.**
- **Не режете пластира на парченца.**
- **Притиснете пластира здраво на мястото му поне за 30 секунди, като използвате дланта на ръката.**

### **Как да започнете лечението**

Вашият лекар ще Ви каже кой Exelon трансдермален пластир е най-подходящ за Вас.

- Лечението обикновено започва с Exelon 4,6 mg/24 часа.
- Препоръчителната обичайна дневна доза е Exelon 9,5 mg/24 часа. Ако се понася добре, лекуващият лекар може да реши да повиши дозата до 13,3 mg/24 часа.
- Трябва да се носи само по един пластир Exelon и пластирът трябва да бъде подменен с нов след 24 часа.

По време на лечебния курс, Вашият лекар може да коригира дозата, за да я приспособи към Вашите индивидуални нужди.

Ако в продължение на повече от три дни не сте си поставяли пластир, не поставяйте следващия преди да говорите с Вашия лекар. Лечението с трансдермални пластири може да се поднови в същата доза, ако лечението не се прекъсва за повече от три дни. В противен случай Вашият лекар ще поднови лечението с Exelon 4,6 mg/24 часа.

Exelon може да се използва с храна, напитки и алкохол.

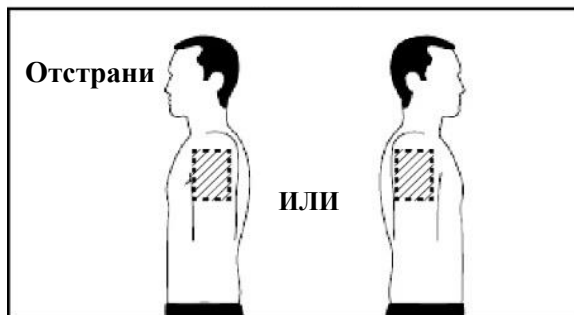
### **Къде да поставите Вашия Exelon трансдермален пластир**

- Преди да поставите пластира, уверете се, че кожата Ви е чиста, суха и обезкосмена, без пудра, масло, овлажнител или лосион, които биха попречили на пластира да залепне за кожата Ви както трябва, да няма порязвания, обриви и/или възпалени участъци.
- **Внимателно отстранете всеки наличен пластир преди да поставите новия.** Наличието на повече от един пластир върху Вашето тяло би могло да Ви изложи на прекомерни количества от лекарството, което би могло да бъде потенциално опасно.
- Поставяйте **ПО ЕДИН** пластир дневно, **САМО НА ЕДНО** от възможните места, показани в диаграмите по-долу:
  - лява **или** дясна мишница

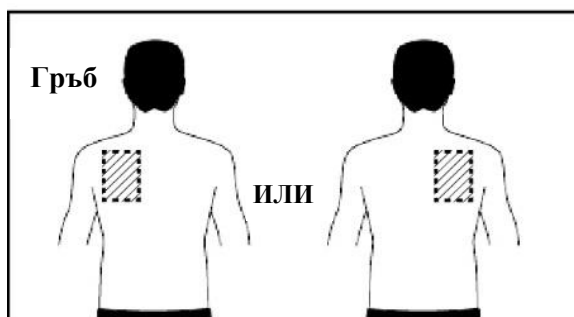
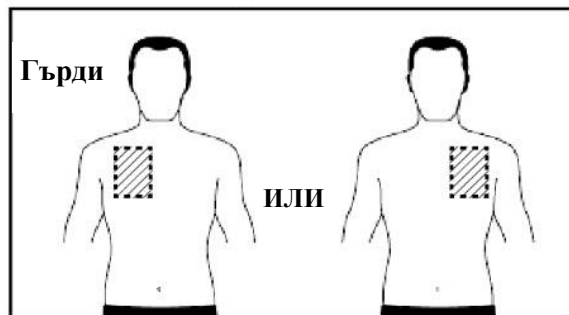
- лява **или** дясна горна част на гръдния кош (**избягвайте гърдите**)
- лява **или** дясна горна част на гърба
- лява **или** дясна долна част на гърба

**На всеки 24 часа махайте предишния пластир, преди да поставите новия САМО НА ЕДНО от изброените по-долу места.**

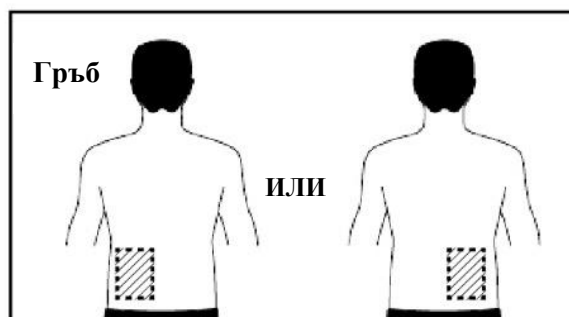
**Лява или дясна горна част на ръката**



**Лява или дясна част на гърдите**



**Лява или дясна горна част на гърба**



**Лява или дясна долна част на гърба**

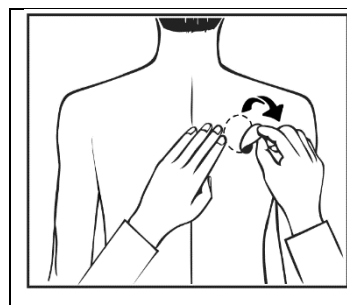
Когато подменяте пластира, всеки път премахвайте пластира от предишния ден и поставяйте новия пластир на различен участък от кожата (например единия ден на дясната половина на тялото, на следващия ден на лявата половина, и единия ден в горната част, на следващия ден в долната част на тялото). Не поставяйте новия пластир на същата област на кожата в рамките на 14 дни.

### **Как да поставите Вашия Exelon трансдермален пластир**

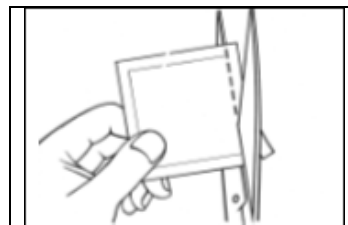
Exelon пластири са тънки, непрозрачни, гъвкави пластири, които залепват за кожата. Всеки пластир е запечатан в саше, което го предпазва докато не решите да го поставите. Не отваряйте сашето и не изваждайте пластира докато не дойде момента да го поставите.

Внимателно отстранете наличния пластир преди да поставите новия.

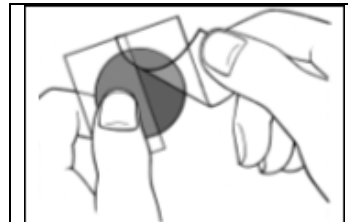
Нека пациентите, започващи лечение за първи път, и тези, подновяващи лечението с Exelon след прекъсване, да започнат с втората картинка.



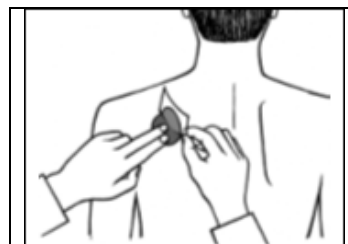
- Всеки пластир е запечатан в собствено предпазващо саше.  
Когато сте готови да поставите пластира трябва само да отворите сашето.  
Отрежете сашето с ножица по дължината на пунктираната линия и извадете пластира от сашето.



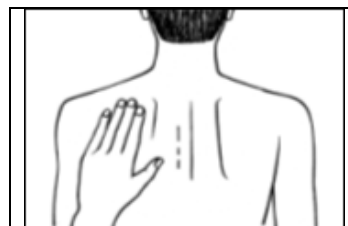
- Предпазваща лента покрива залепващата повърхност на пластира.  
Издърпайте едната страна на предпазващата лента и не докосвайте залепващата част на пластира с пръсти.



- Поставете залепващата част на пластира върху горната или долна част на гърба, горната част на ръката или гръдния кош и издърпайте втората част на предпазващата лента.



- След това здраво притиснете пластира на мястото му с дланта на ръката поне за 30 секунди, за да се уверите, че ръбовете са прилепнали добре.



Ако ще Ви е от помощ, може, например, да напишете деня от седмицата върху пластира с тънък химикал.

Пластирът трябва да се носи продължително, докато не стане време за подмяната му с нов пластир. Може да експериментирате с различни места, когато поставяте пластира, за да откриете онези, които са най-удобни за Вас и където дрехите няма да се трият с него.

### **Как да премахнете Вашия Exelon трансдермален пластир**

Внимателно дръпнете в единия ъгъл на пластира и го отстранете бавно от кожата. В случай че по кожата остане от лепилото, внимателно намокрете областта с топла вода и мек сапун или бебешко олио, за да го отстраните. Не трябва да се използват спирт или други разтварящи течности (лакочистител или други разтворители).

След като отстраните пластира трябва да измиете ръцете си със сапун и вода. В случай на контакт с очите или ако очите Ви се зачервят след работа с пластира, измийте ги веднага с обилно количество вода и потърсете лекарска помощ, ако симптомите не отзвучат.

### **Може ли да носите Вашия Exelon трансдермален пластир докато се къпете, плувате или сте изложени на слънце?**

- Къпането, плуването или взимането на душ не трябва да оказват влияние на пластира. Уверете се, че пластира не се е разхлабил по време на тези дейности.
- Не излагайте пластира на външни източници на топлина (напр. силно слънце, сауна, солариум) за дълги периоди от време.

### **Как да постъпите, ако пластирът падне**

Ако пластира падне, поставете нов за остатъка от деня, след това на следващия ден го подменете в обичайното време.

**Кога и за колко дълго да поставите Вашия Exelon трансдермален пластир**

- За да имате полза от лечението трябва да поставяте нов пластир всеки ден, за предпочитане по едно и също време на деня.
- Носете само по един пластир Exelon и подменяйте пластира с нов след 24 часа.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Exelon**

Ако случайно поставите повече от един пластир, отстранете всички пластири от кожата си, след което уведомете Вашия лекар, че случайно сте поставили повече от един пластир. Може да се нуждаете от лекарски грижи. Някои пациенти, които случайно са приели прекалено много Exelon са имали гадене, повръщане, диария, високо артериално налягане и халюцинации. Могат също така да настъпят забавяне на сърдечния ритъм и прилошаване.

**Ако сте пропуснали да използвате Exelon**

Ако видите, че сте забравили да поставите пластира, незабавно поставете нов. Следващият пластир можете да поставите в обичайното време на следващия ден. Не поставяйте два пластира за сметка на пропуснатия.

**Ако сте спрели употребата на Exelon**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако сте спрели да употребявате пластира.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Exelon трансдермални пластири могат да предизвикат нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При започване на приема на лекарството или при повишаване на дозата е възможно по-често да имате нежелани реакции. Обикновено нежеланите реакции постепенно изчезват след като организмът привикне към лекарството.

**Махнете пластира и информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции, които могат да станат сериозни:**

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Загуба на апетит
- Замаяност
- Чувство на тревожност
- Незадържане на урината (неспособност достатъчно да се задържа урината)
- Инфекция на пикочните пътища
- Тревожност
- Депресия
- Обърканост
- Главоболие
- Прималвяване
- Стомашно-чревни нарушения като повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане), диария
- Киселини
- Коремна болка
- Обрив
- Алергични реакции на мястото на поставяне на пластира, като например мехури или възпаление на кожата
- Чувство на умора или слабост
- Загуба на тегло

- Висока температура

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Проблеми със сърдечния ритъм, като забавен сърдечен ритъм
- Стомашна язва
- Дехидратация (загуба на прекалено много течности)
- Свръхактивност (повишена активност, безпокойство)
- Агресия

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Припадъци

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Сковани ръце или крака и треперене на ръцете

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Влошаване на симптомите на болестта на Паркинсон – като тремор, скованост, тътрене на краката
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Ускорен или неправилен сърдечен ритъм
- Високо кръвно налягане
- Пристъпи (гърчове)
- Чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата, пожълтяване на бялото на очите, необичайно потъмняване на урината или необясними гадене, повръщане, умора и загуба на апетит)
- Промени в чернодробните функционални тестове
- Чувство на безпокойство
- Кошмари
- „Лиза“ синдром (състояние, включващо неволно свиване на мускулите с необичайно огъване на тялото и главата на една страна)
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Треперене
- Сънливост
- Обрив, сърбеж
- Зачервяване на кожата
- Мехури

Махнете пластира и информирайте Вашия лекар незабавно, ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции.

**Други нежелани реакции, наблюдавани при Exelon капсули и перорален разтвор, които могат да възникнат и при пластира:**

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Прекомерно отделяне на слюнка
- Безпокойство
- Общо неразположение
- Треперене
- Повишено потене

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- неправилен сърдечен ритъм (напр. ускорена сърдечна честота)
- Нарушения на съня
- Внезапна загуба на съзнание

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Пристъпи (гърчове)
- Язва на червата
- Гръдна болка – може да се дължи и на сърдечен спазъм

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Високо кръвно налягане
- Възпаление на панкреаса – признаците са силна болка в горната част на корема, често пъти съчетана с повдигане (гадене) или позиви за повръщане (повръщане)
- Кървене от червата – изиявяващо се като кръв в изпражненията или при повръщане
- Виждане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- Някои пациенти, които имат силни позиви за повръщане могат да получат разкъсване на тръбата, която свързва устата със стомаха (хранопровода)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Exelon**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след “Годен до:/EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C.
- Преди употреба съхранявайте трансдермалния пластир в сашето.
- Не използвайте пластир, който е повреден или има белези на чужда намеса.
- След като отстраните пластира го сгънете наполовина, с лепящите повърхности навътре и ги притиснете една към друга. Върнете използвания пластир обратно в сашето и го изхвърлете по такъв начин, че да не може да бъде достъпен за деца. Не пипайте очите си с ръце и измийте ръцете си с вода и сапун, след като отстраните пластира. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Exelon**

- Активно вещество: ривастигмин.
  - Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири: Всеки пластир освобождава 4,6 mg ривастигмин за 24 часа, има площ 5 cm<sup>2</sup> и съдържа 9 mg ривастигмин.
  - Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири: Всеки пластир освобождава 9,5 mg ривастигмин за 24 часа, има площ 10 cm<sup>2</sup> и съдържа 18 mg ривастигмин.
  - Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермални пластири: Всеки пластир освобождава 13,3 mg ривастигмин за 24 часа, има площ 15 cm<sup>2</sup> и съдържа 27 mg ривастигмин.
- Други съставки: полиетиленов терефталатен филм, лакиран, алфа-токоферол, поли(бутилметакрилат, метилметакрилат), акрилен кополимер, силиконово масло, диметикон, полиестерен филм, обвит с флуорополимер.

### Как изглежда Exelon и какво съдържа опаковката

Всеки трансдермален пластир е тънък и се състои от три слоя. Външния слой е бежов и е означен с едно от следващите:

- “Exelon”, “4.6 mg/24 часа” и “AMCX”,
- “Exelon”, “9.5 mg/24 часа” и “BHDI”.
- “Exelon”, “13.3 mg/24 часа” и “CNFU”.

Един трансдермален пластир е запечатан в едно саше.

Exelon 4,6 mg/24 часа трансдермални пластири и Exelon 9,5 mg/24 часа трансдермални пластири се предлагат в опаковки, съдържащи 7, 30 или 42 сашета и в групови опаковки, съдържащи 60, 84 или 90 сашета.

Exelon 13,3 mg/24 часа трансдермални пластири се предлагат в опаковки съдържащи 7 или 30 сашета и в групови опаковки съдържащи 60 или 90 сашета.

Не всички опаковки могат да се продават във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

### Производител

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>