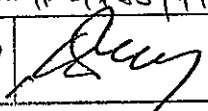


17.08.01

RGD: 56624/E

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-4175/11.10.01	
612/25.09.01	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**Cavinton Forte tablets**

**Кавинтон Форте таблетки**



## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Cavinton Forte**  
Кавинтон Форте

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg vinpocetine.  
За помощните вещества, виж 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

*Неврология:* За лечение на различни форми на мозъчни циркулаторни нарушения: състояния след мозъчен инсулт, деменция от съдов произход, мозъчна артериосклероза, посттравматична и хипертонична енцефалопатия, вертебробазиларна недостатъчност. За намаляване на психичните или неврологичните симптоми на мозъчните циркулаторни нарушения.

*Офталмология:* За лечение на хронични съдови нарушения в хориоидеята и ретината.

*Отология:* За лечение на пресбиакюзис от перцептивен тип, болест на Meniere и шум в ушите.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната дозировка е 3 пъти по 1 таблетка, т.е. 30 mg. Таблетките трябва да се приемат след хранене.

Терапевтичният ефект на Кавинтон се проявява приблизително за седмица, максималният терапевтичен ефект се постига за период от 3 месеца, но значимо подобрене може да бъде отчетено след 6-12 месеца.

Няма достатъчно данни за употребата в детска и кърмаческа възраст.

Не се налага коригиране на дозата при болни с бъбречни или чернодробни заболявания, както и в старческа възраст.

### 4.3. Противопоказания

Бременност, кърмене, известна свръхчувствителност към винпоцетин или някоя от съставките на лекарствения продукт.

*Няма достатъчно опит за употребата му при деца.*

**4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

препоръчва се ЕКГ контрол в случаите с удължен Q-T интервал или при едновременно лечение с лекарства, предизвикващи удължаване на Q-T интервала.

При непоносимост към лактоза съдържанието на лактоза в лекарствения продукт трябва да се има предвид: всяка таблетка съдържа 83 mg лактоза.

**4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Не са наблюдавани взаимодействия при приемане на винпоцетин заедно със следните лекарства: бета-блокери като хлоранолол и пиндолол, с клопамид, алфаметил-допа или хидрохлоротиазид. В редки случаи хипотензивният ефект на алфаметил-допа е усилян от винпоцетина. Също така не са наблюдавани взаимодействия на винпоцетин с дигоксин или аценокумарол. Едновременната употреба с винпоцетин не представлява потенциален риск за лекарствено взаимодействие в случай на антидиабетно лечение с глибенкламид. Не е наблюдавано взаимодействие при едновременно приложение на винпоцетин с имипрамин.

**4.6. Бременност и кърмене**

По време на бременност и кърмене приложението на винпоцетин е противопоказано.

*Бременност:* Винпоцетин преминава през плацентарната бариера, но достига по-ниска концентрация в плацентата и в плода в сравнение с тази в кръвта на майката. Не е наблюдаван тератогенен ефект. При прилагане на високи дози в отделни случаи е настъпило плацентарно кръвотечение и аборт, вероятно в резултат на повишен плацентарен кръвоток.

*Кърмене:* Винпоцетин се отделя в майчиното мляко при човек. Концентрацията му в майчиното мляко, установена чрез белязана радиоактивност, е десет пъти по-висока в сравнение с тази в кръвта на майката. Количеството, екскретирано в кърмата за период до 1 час, е 0,25% от дозата. Поради екскрецията на продукта в майчиното мляко и липсата на сигурни данни относно неговия ефект върху кърмачето, приложението му при кърмещи майки трябва да се избягва.

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

Ефектът върху способността за шофиране не е изследван. Някои нежелани реакции на винпоцетин (като понижаване на кръвното налягане, замаяване, слабост) могат да намалят способността за шофиране и работа с машини, поради което не е изключена възможността за неблагоприятно повлияване на тези способности.

**4.8. Нежелани лекарствени реакции**

*Сърдечни (0,1%):* ST-депресия, удължаване на Q-T интервала, тахикардия и екстрасистоли. Взаимовръзката им с лечението с винпоцетин е несигурна поради спонтанната им поява.



*Съдови (0,8%):* промяна, главно понижаване на артериалното налягане, зачервяване.

*ЦНС (0,9%):* могат да се появят нарушения на съня (безсъние, сънливост), замаяност, главоболие и слабост, но е възможно това да са симптоми на основното заболяване.

*Стомашно-чревни (0,6%):* гадене, киселини в стомаха и сухота в устата.

*Кожни алергични реакции* се появяват в 0,2%.

#### 4.9. Предозиране

По литературни данни продължителното приложение на доза от 60 mg винпоцетин дневно е също така безопасно. Дори след прилагане на десет пъти по-висока дозировка от използваната в клиничната практика (приблизително 360 mg), не е наблюдавана поява на забележим нежелан ефект. В случай на предозиране е необходимо да се предприемат обичайните мерки за елиминиране на лекарството, симптоматично и поддържащо лечение с повишено внимание върху сърдечно-съдовата функция.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: N06B X18

Механизъм на действие, фармакодинамични ефекти

Винпоцетин подобрява мозъчния метаболизъм: увеличава консумацията и оползотворяването на глюкозата и кислорода от мозъчната тъкан, подобрява транспорта на глюкоза през кръвно-мозъчната бариера, увеличава поносимостта на мозъчните клетки към хипоксия, променя глюкозния метаболизъм към енергетично по-изгодния аеробен път. Повишава концентрацията на АТФ и съотношението АТФ/АМФ в мозъка, увеличава мозъчното ниво на цАМФ и цГМФ чрез инхибиране на фосфодиестерамните изоензими, произхождащи от различни тъкани. Винпоцетин инхибира  $Ca^{++}$ -калмодулин зависимия цГМФ-фосфодиестераза изоензим, който се счита за отговорен за неговия избирателен ефект. Притежава зависим от концентрацията потискащ ефект върху  $Na^{+}$  поток. Изразеното блокиращо действие върху  $Na^{+}$  канали способства за невропротективните и антиконвулсивните ефекти на съединението. Винпоцетин увеличава мозъчния обмен на норадреналина и серотонина, стимулира асцендентната норадренергична система, упражнява антиоксидантно действие и като резултат от всички тези ефекти той е съединение с мозъчно-протективно действие.

Винпоцетин значително подобрява мозъчната микроциркулация: потиска тромбоцитната агрегация; намалява патологично увеличениния кръвен вискозитет; увеличава пластичността на червените кръвни клетки и потиска захващането на аденозина (тази субстанция е един от най-важните регулатори на локалния



кръвоток); подпомага кислородния транспорт към мозъчната тъкан чрез намаляване кислородния афинитет на еритроцитите.

Винпоцетин избирателно и интензивно увеличава мозъчния кръвоток и мозъчната фракция на сърдечния минутен обем; намалява мозъчното съдово съпротивление, без да повлиява системното кръвообращение (артериално налягане, сърдечен минутен обем, сърдечна честота, общо периферно съпротивление); не провирка ефект на "открадване", напротив, подобрява на първо място кръвоснабдяването в увредената област, докато кръвообращението в незасегнатата област остава непроменено (ефект, противоположен на ефекта на "открадване"); в допълнение увеличава вазодилатацията, предизвикана от хипоксията.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбцията, разпределението и елиминирането на винпоцетин и неговия основен метаболит, аповинкаминовата киселина, са изследвани посредством различни методи при плъхове, кучета и хора.

Винпоцетин се абсорбира добре след интраперитонеално или орално приложение при плъхове и елиминирането му от кръвообращението е относително бързо (до 48 часа). След орално приложение максималната концентрация е наблюдавана 1 час след прилагането.

Абсорбцията на винпоцетин е последвана от бързо разпределение в тъканите и към края на първия 48-часов период значими количества от белязания с тритиум винпоцетин са открити само в бъбреците и в черния дроб. По време на същия период (24 часа) след оралното и интраперитонеалното приложение е наблюдавана подчертано по-ниска радиоактивност (4% срещу 20%) след оралното приложение поради различната скорост на абсорбция. Радиоактивно белязаното съединение почти напълно е свързано с плазмените протеини.

Винпоцетин се метаболизира добре и напълно при плъхове преди да бъде елиминиран от организма, незначително количество от първоначалното съединение се елиминира с урината. Основният метаболит в урината е аповинкаминовата киселина, продуцирана от плазмените естерази, която представлява около 75% от всички метаболити в урината.

В жлъчката могат да бъдат установени различни други метаболити (хидроксивинпоцетин, хидроксиаповинкаминова киселина, дихидрокси-винпоцетин-глицинат и техните конюгати с глюкурониди и/или сулфати).

Аповинкаминовата киселина, която е основен метаболит при плъхове и хора, също притежава известна фармакологична активност (периферна вазодилатация). Винпоцетин се метаболизира главно в черния дроб, но при плъхове има значението и хидролизата от плазмените естерази.

При плъхове винпоцетин се екскретира относително бавно и се елиминира предимно във фекалиите. Повечето идентифицирано



във фецеса съединение е от жлъчен произход и наличието на enteroхепатална циркулация е потвърдено при плъхове с фистула на жлъчния канал. При хора е наблюдавана по-бърза екскреция на винпоцетин, отколкото при плъхове, главно с урината. При кучета след интравенозно приложение е измерена бионаличност на винпоцетин  $21,5 \pm 19,3\%$  с период на полуелиминиране  $8,9 \pm 2,87$  часа.

Винпоцетин преминава през плацентата и достига до фетуса, като при кърмещи плъхове преминава в майчиното мляко. Възможно е различията в данните на публикациите за съотношението на трансферираните или екскретирани количества да произтичат от различната чувствителност на използваните изследователски методи, или от различното време на измерванията.

Фармакокинетични изследвания показват, че кинетиката на винпоцетин не се различава в старческа възраст и при млади хора, абсорбцията му е добра, не кумулира и може да се прилага в обичайните дози при чернодробни и бъбречни заболявания, дори при необходимост от продължително лечение.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

По-голямата част от изследванията за токсичност на винпоцетин са проведени в началото на 70-те години.

Очевидно, тези изследвания не задоволяват съвременните токсикологични и GLP изисквания, но те осигуряват достатъчна информация за оценка на риска и безопасността за човека, тъй като регистрираните данни за токсикологичните характеристики на винпоцетин са точни и достоверни.

#### Остра токсичност

Изследвания за остра токсичност са проведени върху мишки, плъхове и кучета. Не е установена орална доза LD<sub>50</sub> при кучета, тъй като след доза 400 mg/kg са повръщали.

Поява на токсични симптоми е наблюдавана в зависимост от дозата (атаксия, тремор, повишен мускулен тонус до тонично-клонични гърчове, скованост, повърхностно дишане и постепенно задълбочаващо се коматозно състояние).

Начин на приложение	Вид на животните	Пол на животните	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
перорално	Мишки CLFP	М, Ж	534
		М	924
		Ж	954
перорално	Плъхове WISTAR	М, Ж	503
		М	1567
		Ж	1682

Причината за несъответствията в стойностите на LD<sub>50</sub> не може да бъде обяснена, тъй като в публикацията обстоятелствата относно процедурите на третиране не са били споменати подробно.



### **Изследвания за подостра токсичност при плъхове**

#### **Изследване за орална токсичност в продължение на 4 седмици**

Мъжки плъхове Charles River, по 10 във всяка група за доза, са третирани за период от 4 седмици с винпоцетин, разтворен в разтвор на аскорбинова киселина, в дози по 25 и по 100 mg/kg. Дозата на аскорбиновата киселина е изчислявана да бъде двукратна на реалната дневна доза винпоцетин (съответно 50 и 200 mg/kg).

Действителната концентрация на аскорбиновата киселина и обемите за третиране не са публикувани.

Не са наблюдавани смъртност или токсични симптоми, с изключение на саливация, в третираната с висока доза група. Наддаването на тегло на животните не се е повлияло.

Не са наблюдавани промени в хематологичните показатели и параметрите на серума и урината, които да бъдат окачествени като резултат на токсични ефекти. При обща аутопсия е наблюдавано увеличение на теглото на черния дроб и щитовидната жлеза, без каквито и да било хистопатологични промени.

Нивото на дозата с минимален токсичен ефект е определено на 100 mg/kg.

### **Изследвания за хронична токсичност при плъхове и кучета**

#### **Изследвания за орална токсичност при плъхове в продължение на 6 месеца**

Винпоцетин е прилаган орално на групи от по 10 плъхове от двата пола с дози от 25, 50 и 100 mg/kg (5 приема седмично).

Не е наблюдавана смъртност поради токсичен ефект на съединението. (Девет животни са умрели в резултат на парагастрално приложение).

Не са отбелязани никакви промени в наддаването на тегло в зависимост от дозата. Не са повлияни еритропоезата, левкопоезата и тромбоцитопоезата.

Глюкозният метаболизъм, функциите на черния дроб и бъбреците са били нормални, теглото на органите е било подобно при всички третирани групи.

Всички други промени не са били в зависимост от приложението.

Установено било ниво на дозата без токсичен ефект - 100 mg/kg.

#### **Изследване за орална токсичност при кучета за 6-месечен период**

Винпоцетин е прилаган при кучета Velz, BEAGLE от двата пола в дози от 5 и 25 mg/kg в продължение на 6 месеца (6 приема седмично).

Не е наблюдавана смъртност. Не са отбелязани токсични симптоми. Развитието на животните е било нормално.

Хематологичните показатели и параметрите на серума и урината не са били повлияни от винпоцетин. Хистопатологичните данни не са показали системни токсични промени.



Нивото на дозата без токсичен ефект е определено на 25 mg/kg.

#### **Репродуктивни изследвания**

##### **Фертилитет**

Винпоцетин, прилаган орално в дози от 10 и 50 mg/kg, не е оказал влияние върху мъжкия и женския фертилитет.

##### **Тератогенност**

Проведени са няколко изследвания за тератогенност при плъхове от различни линии и зайци с орално и интравенозно приложение на винпоцетин в доза от порядъка на 13,3 - 150 mg/kg. Някои находки при изследванията върху плъхове са показвали токсичен ефект на винпоцетин: маточно кървене, аборт и увеличена фетална смъртност. В повечето случаи тези токсични ефекти са се проявявали при ниво на токсичност върху майката (намалено наддаване на телесно тегло), както и на майчина смъртност. Не са открити малформации. При зайци са наблюдавани също така забележими нежелани ефекти в размера или теглото на потомството.

##### **Пери- и постнатална токсичност**

Изследвани са пери- и постнаталната токсичност при плъхове с прилагане на орални дози от 15, 45 и 135 mg/kg. При групите с ниска и средна доза не са наблюдавани нежелани реакции върху майките в късна бременност. В групата с висока доза на ниво на майчина токсичност и майчина смъртност всички фетуси са били мъртви и е наблюдавано маточно кървене. При групите с най-ниска доза не са отбелязани токсични ефекти върху живото потомство и не е имало промени в наддаването им на тегло.

##### **Карциногенност**

Проведено е изследване за орална карциногенност на винпоцетин при мишки с дози от 25, 200 и 1200 mg/kg, примесени към храната и изчислени на базата на специфичната консумация на храна от животните.

При преживелите животни и такива с поява на тумори не са отбелязани значими промени, които да бъдат окачествени като ефект на винпоцетин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Magnesium stearate, Silica, colloidal anhydrous, Talc, Lactose monohydrate, Maize starch

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

5 години





- 6.4. **Специални препоръки за съхранение**  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.  
Да се съхраняват блистерите в оригиналната картонена опаковка.
- 6.5. **Данни за опаковката**  
Лакирано, напечатано твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио за блистер. Блистерът съдържа 15 таблетки.  
2 или 6 блистера са опаковани в съваема кутия.
- 6.6. **Препоръки при употреба/манипулиране**  
Няма специални изисквания.
7. **ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
Gedeon Richter Ltd.  
1103 Budapest X., Gyomroi ut 19/21, Hungary
8. **РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**
9. **ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
10. **ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**

