

05.03

RGD: 58391/E
24.04.2003

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Cavinton 5 mg/ml solution for infusion

Кавинтон разтвор за инфузия 5 mg/ml



1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cavinton 5 mg/ml solution for infusion
Кавинтон разтвор за инфузия 5 mg/ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа 10 mg vinprocetine.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-1577/11.06.07	
638/22.04.03	<i>[Signature]</i>

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Неврология: За лечение на различни форми на мозъчни циркулаторни нарушения, обусловени от атеросклероза, артериална хипертония, захарен диабет, васкулити и др: транзиторни исхемични нарушения (TIA), исхемичен мозъчен инсулт, слединсултни състояния, съдова деменция, 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 (напр. тромбоза, обструкция на централната артерия или вена на ретината).

Отология: За лечение на пресбиакузис от остър съдов или токсичен (лекарствен), или друг произход (идиопатичен, предизвикан от гърмеж, взрив), болест на Meniere, шум в ушите.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Прилага се само интравенозно като бавна капкова инфузия! (Скоростта на инфузията не трябва да превишава максимум 80 капки/минута!).

Началната дневна доза при капкова инфузия е обикновено 20 mg (2 ампули) в 500 ml инфузионен разтвор. Тази доза може да бъде увеличена до 1 mg/kg телесно тегло дневно за период от 2-3 дни, в зависимост от поносимостта на пациента.

Лечебният курс е средно 10-14 дни, а обичайната дневна доза е 50 mg дневно (5 ампули в 500 ml инфузионен разтвор) – отнесено към телесно тегло 70 kg.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания.



Не трябва да се прилага интрамускулно, а освен това и интравенозно без разреждане!

След инфузионна терапия се препоръчва лечението на пациента да бъде продължено с Кавинтон таблетки в доза 3 пъти по 2 таблетки (3 пъти по 10 mg) или 3 пъти по 1 таблетка Кавинтон Форте (3 пъти по 10 mg).

Разтворът за инфузия Кавинтон може да се разрежда с всички видове инфузионни разтвори, съдържащи натриев хлорид или инфузионни разтвори с глюкоза (напр. Salsol, Ringer, Rindex, Rheomacrodex).

4.3. **Противопоказания**

Остра фаза на хеморагичен мозъчен инсулт, тежко исхемично сърдечно заболяване, тежки аритмии, известна свръхчувствителност към винпоцетин. Бременност, кърмене.

Няма достатъчен опит за употребата му при деца.

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

Кавинтон е химично несъвместим с хепарин, поради което не може да бъде смесван в една и съща спринцовка, но е възможно едновременно да се провежда антикоагулантна терапия.

Препоръчва се ЕКГ контрол в случаите с удължен QT интервал или при едновременно лечение с лекарства, предизвикващи удължаване на QT интервала.

Поради съдържанието на сорбитол в Кавинтон разтвор за инфузия (160 mg/2 ml), по време на лечението трябва да се контролират стойностите на кръвната захар при пациенти с диабет.

4.5. **Лекарствени и други взаимодействия**

Не са наблюдавани взаимодействия при приложение на винпоцетин едновременно с бета-блокери като клоранолол и пиндолол, с клопамид, алфаметил-допа или хидрохлоротиазид. В редки случаи винпоцетин потенцира хипотензивния ефект на алфаметил-допа. Не са наблюдавани също така взаимодействия на винпоцетин с дигоксин или аценокумарол. Едновременното приложение на винпоцетин не представлява потенциален риск за лекарствено взаимодействие при антидиабетно лечение с глибенкламид. Не е наблюдавано взаимодействие при едновременно приложение на винпоцетин и 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-ниски концентрации в плацентата и в плода в сравнение с плазмената концентрация в кръвта на майката. Не е наблюдаван тератогенен



ефект. При прилагане на високи дози винпоцетин в отделни случаи е наблюдавано плацентарно кръвотечение и аборт, вероятно настъпило в резултат на повишен плацентарен кръвоток.

Кърмене: Винпоцетин се екскретира в майчиното мляко при човек. Радиоактивността в млякото е десетократно по-висока в сравнение с тази в кръвта на майката. Количеството, екскретирано в кърмата за 1 час, е 0.25% от дозата. Поради екскрецията на лекарствения продукт в майчиното мляко и липсата на сигурни данни относно неговия ефект върху децата, приложението му при кърмещи майки трябва да се избягва.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефекта върху способността за шофиране и работа с машини не е изследван.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сърдечни (0.9%): ST депресия, удължаване на QT интервала, тахикардия и екстрасистоли. Взаимовръзката с лечението с Кавинтон е несигурна поради спонтанната им поява.

Съдови (2.5%): промяна, главно понижаване на артериалното налягане, зачервяване на лицето, флебит.

ЦНС (0.9%): възможно е да се появят нарушения на съня (безсъние, сънливост), замаяност, главоболие, слабост и изпотяване, но това може да бъдат и симптоми на основното заболяване.

Стомашно-чревни (0.6%): гадене, киселини в стомаха и сухота в устата.

Възможна е появата на *кожни алергични реакции*.

4.9. Предозиране

Въз основа на литературни данни може да се приеме, че приложението на доза от 1 mg/kg телесно тегло е безопасно и поради липса на достатъчен опит с използване на дози, по-високи от тази, приложението им трябва да се избягва.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: N06B X18

Механизъм на действие, фармакодинамични ефекти:

Кавинтон *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 АТР и съотношението АТР/АМР в мозъка, увеличава мозъчното ниво на сАМР и сGMP чрез инхибиране на фосфодиестеразните



изоензими, произхождащи от различни тъкани. Винпоцетин инхибира Ca^{++} -калмодулин зависимия cGMP-PDE 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.

Кавинтон значително подобрява мозъчната микроциркулация: потиска тромбоцитната агрегация; намалява патологично увеличавения 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.

Кавинтон 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 провокира ефект на "открадване", а 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

Абсорбцията, 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 плазмена концентрация се наблюдава 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 тритий винпоцетин са открити само в бъбреците и в черния дроб. По време на същия период (24 часа) след орално и интраперитонеално приложение е наблюдавана подчертано по-ниска радиокативност (4% срещу 20%) след оралното приложение поради различната скорост на абсорбция.

Радиоактивно белязаното съединение е било почти напълно свързано с плазмените протеини.



Винпоцетин се метаболизира добре и напълно при плъхове преди да бъде елиминиран от организма, само незначително количество от първоначалното съединение се появява в урината.

Основният метаболит в урината е аповинкаминовата киселина, резултат от въздействието на плазмените естерази, която представлява около 75% от всички метаболити в урината.

В жлъчката могат да бъдат установени различни други метаболити (хидроксивинпоцетин, хидроксиаповинкаминова киселина, дихидроксивинпоцетин-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 значение 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 ентерохепатална циркулация е потвърдено при плъхове с фистула на жлъчния канал. При хора е наблюдавана по-бърза екскреция, 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 ± 2.87 часа.

Винпоцетин преминава през плацентата и достига до фетуса, като при кърмещи плъхове се отделя в майчиното мляко. Възможно е раличието 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.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Очевидно, тези изследвания имат някои слаби страни относно 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 била установена оралната LD₅₀ доза при кучета, тъй като след доза 400 mg/kg са повръщали.

Наблюдавани били в зависимост от дозата токсични симптоми (атаксия, тремор, повишен мускулен тонус, след който тонично-клонични конвулсии, ригидност, повърхностно дишане и постепенно задълбочаващо се коматозно състояние).



Начин на приложение	Вид на животните	Пол	LD ₅₀ (mg/kg)
интравенозно	Мишки CLFP	М, Ж	59
		М	23
		Ж	24
	Плъхове WISTAR	М, Ж	43
		М	26
		Ж	23

Причината за несъответствията, отбелязани при LD₅₀, няма обяснение, поради това, че при публикацията обстоятелствата на лечебните процедури не са били споменати в детайли.

Изследвания за подостра токсичност при плъхове

Изследване за интраперитонеална токсичност за 3-месечен период

Винпоцетин е прилаган интраперитонеално при 2 групи по 8 броя плъхове Rg: WISTAR от двата пола във всяка дозова група, с дози от 5 и 25 mg/kg, при обем на третиране 1ml/kg. Животните са третирани за период от 4 седмици (5 дни седмично).

Не са наблюдавани системни токсични промени, които могат да се обяснят като ефект на винпоцетин.

Отбелязани били различни симптоми на перитонит, предизвикани от процедурата на третиране (наблюдаван е ефект на локална перитонеална иритация на мястото на третиране).

Изследвания за подостра токсичност при кучета

Изследване за интравенозна токсичност за 3-месечен период

Изследването за подостра токсичност е проведено с две различни групи (с прилагани дози 2 mg/kg и 5 mg/kg) с различно времетраене на приложение и с различно начално време на дозирането. Групата с по-висока доза била предназначена за изследване заради изясняване на вероятния токсичен произход на находките, открити в групата, третирана с доза 2 mg/kg (потискане на сперматогенезата при едно животно, а при друго имало преходно увеличение на стойността на SGPT).

Не е спомената конкретна стойност на преходно увеличената SGPT активност. Токсичният произход на намалената сперматогенеза (наблюдаван при едно животно) не е бил подкрепен от находките на допълнителната дозова група. При кучета пасивната фаза на сексуалния цикъл може да бъде предполагаемо обяснение за този феномен.

Не е наблюдавана смъртност или токсична симптоматика. Клиничните лабораторни параметри и финалния хистологичен анализ не са показали токсичен ефект на съединението.



Изследване за интравенозна токсичност за 90-дневен период

След 14-дневен адаптационен период всичките 40 кучета (20 женски и 20 мъжки) Wobe: BEAGLE са третирани с винпоцетин интравенозно с дози от 2, 5 и 12.5 mg/kg.

Отделени били контролни плацебо и не третирани групи, служещи за контрол.

Наблюдавани са клиничните симптоми, измервани са телесното тегло и консумираната храна, преди третирането предварително били определени клиничните лабораторни параметри, по време и в края на периода на изследването и в края на 4 седмици след наблюдението.

В края на третирането всички животни били сакрифицирани, с изключение на 2 мъжки и 2 женски от плацебо групата и от третираната с висока доза група, които били запазени за 4-седмичен период след наблюдението.

Не е наблюдавана смъртност.

Появата на токсични симптоми била в зависимост от дозата. По-тежки токсични симптоми били наблюдавани в групата от двата пола, третирана с доза винпоцетин от 12.5 mg/kg: атаксия, повръщане, многократно проявяващи се тонични конвулсии с редуване на клонични припадъци, цианоза, уриниране и дефекация. Наблюдавана е намалена консумация на храна само в третираната с висока доза група, вероятно поради общия дискомфорт вследствие на токсичните симптоми.

При отделни животни от групата с прилагана доза 12.5 mg/kg, сърдечната функция била повлияна от третирането (тахикардия, значимо повишение на P2 вълната).

В групите, третирани с дози от 2 и 5 mg/kg, токсични симптоми са проявени в по-лека форма.

При оценка на макроскопските находки от аутопсията и хистопатологичните данни не са отбелязани промени в клиничните лабораторни параметри (хематологични показатели, серум, анализ на урина), които да бъдат отнесени към тестваното съединение.

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 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 интравенозни дози от 3.15; 6.25; 12.5 и 25 mg/kg. Всички майки от групите с приложена висока доза (25 mg/kg) са били мъртви. Също така е отбелязана майчина смъртност в групата със средна дозировка. Всички майки от групата, третирана с по-ниска доза, са оцелели, а едно от животните не е имало живо потомство. Всички тези данни показват, че са били избрани много високи дози за изследванията на пери- и постнаталната токсичност и поради относително високата токсичност върху майката потомството не е могло да бъде изследвано. От резултатите при изследванията може да се направи заключение, че самата бременност предразполага животните към по-голяма чувствителност спрямо токсичните ефекти на винпоцетин.

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 тези с поява на тумори не са отбелязани значими промени, които да бъдат окачествени като ефект на винпоцетин.

Изследване за локална поносимост

Проведени са изследвания за локална поносимост според изискванията на токсикологичните ръководни принципи, валидни в Европейския Съюз и в съгласие с FDA и правилата на OECD GLP. Всички изследвания за локална поносимост са проведени с бели новозеландски зайци от двата пола. Резултатите от третирането са изчислени посредством скоровата система на правилата на OECD. Изследването за интрамускулна локална поносимост е било комплектувано с паралелно изследване на серума и хистопатологично изследване.

Не е отбелязана интравенозна, паравенозна, интраартериална и подкожна непоносимост. При интрамускулно приложение е наблюдаван в умерена степен локален иритативен ефект на Кавинтон.

Тъй като Кавинтон разтвор за инфузия се прилага парентерално в значително разредена форма, при бавна капкова инфузия изглежда невероятно да се появят някакви нежелани локални реакции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ascorbic acid, sodium metabisulphite, tartaric acid, benzyl alcohol, sorbitol, water for solution for injections



- 6.2. Несъвместимости**
Кавинтон разтвор за инфузия е химично несъвместим с хепарин, поради което не могат да бъдат смесвани в една и съща спринцовка.
- 6.3. Срок на годност**
5 години
- 6.4. Специални препоръки за съхранение**
Да се съхранява във външната картонена опаковка.
- 6.5. Данни за опаковката**
Ампули 2 ml от кафяво стъкло хидролитичен клас I., с бял пръстен за чупене.
- 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.
- 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**
9700335/04.08.1997
- 9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
1979
- 10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**
24 април 2003

