

RGD: 50151/E/1
24.04.2003

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

CAVINTON tablets 5 mg

КАВИНТОН таблетки 5 mg



1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CAVINTON tablets 5 mg
КАВИНТОН таблетки 5 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg vinprocetine.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

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.: асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение, транзиторни исхемични нарушения, мозъчни инфаркти, 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, шум в ушите.

Гинекология: За намаляване на съдововегетативните симптоми при климактеричен синдром.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Приема се в доза по 15-30 mg дневно (по 1-2 таблетки 3 пъти дневно). Повисоката дневна дозировка включва прием на 3 пъти дневно по 2 таблетки, т.е. 30 mg. Таблетките трябва да се приемат след хранене.

Терапевтичното действие на Кавинтон се развива в течение на седмица, максималният терапевтичен ефект се проявява за период от 3 месеца, но отчетливо подобрене се отбелязва след 6-12 месеца.

Няма достатъчно данни за употребата в детска и кърмаческа възраст.

Фармакокинетични проучвания показват, че кинетиките на винпроцетин не се различават при лица в старческа и млада възраст, той се абсорбира добре и не кумулира и може да се прилага в обичайните дози при чернодробни и бъбречни заболявания, дори ако е необходимо продължително лечение.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15421 11.06.03	
638/22.07.03	<i>M. Ivanov</i>



Не се налага намаляване на дозата при болни с бъбречни или чернодробни заболявания.

4.3. Противопоказания

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

Няма достатъчен опит за приложението му при деца.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

При непоносимост към лактоза съдържанието на лактоза в лекарствения продукт трябва да се има предвид: всяка таблетка от 5 mg съдържа 140 mg лактоза.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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 хипотензивният ефект на алфаметил-допа е потенциран от винпоцетин. 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 изследвания върху животни с прилагане на високи дози винпоцетин в отделни случаи е настъпило плацентарно кръвотечение и аборт, вероятно 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 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.

4.8. **Нежелани лекарствени реакции**

Сърдечни (0.1%): ST депресия, удължаване на QT интервала, тахикардия и екстрасистоли. Взаимовръзката им с лечението с Кавинтон е несигурна поради спонтанната им поява.

Съдови (0.8%): промяна (главно понижаване) на артериалното налягане, зачервяване на лицето.

ЦНС (0.9%): могат да се появят нарушения на съня (безсъние, сънливост), замаяност, главоболие, 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 могат да се появят в 0.2%.

4.9. **Предозиране**

По литературни данни продължителното приложение на доза от 60 mg винпоцетин дневно е също безопасно. Дори след приложение на десетократно по-висока дозировка, използвана в клиничната практика (приблизително 360 mg), не е наблюдаван забележим страничен ефект.

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 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 Са⁺⁺-калмодулин зависимия сGMP-PDE изоензим, който се счита 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 увеличеният 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 на 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 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 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.

Според проучвания при хора, винпоцетин се абсорбира лесно от гастроинтестиналния тракт. Абсолютната орална бионаличност на винпоцетин е 6.7% поради ясно изразения first pass метаболизъм.

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 от 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	LD50 (mg/kg)
перорално	Мишки CLFP	М, Ж	534
		М	924
		Ж	954
	Плъхове WISTAR	М, Ж	503
		М	1567
		Ж	1682

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 с винпоцетин, разтворен в разтвор от аскорбинова киселина, за период от 4 седмици с дози от 25 и 100 mg/kg. Дозата на аскорбиновата киселина била така изчислена, че да бъде двукратна на актуалната дневна доза винпоцетин (респективно 50 и 200 mg/kg).

Не е отбелязана смъртност или поява на токсични симптоми, с изключение на саливация, наблюдавана в третираната с висока доза група. Наддаването на тегло при животните не било повлияно.

Не са наблюдавани промени в хематологичните показатели, параметрите на серума и урината, които да бъдат отдадени на токсични ефекти. При аутопсия макроскопски било установено увеличено тегло на черния дроб и щитовидната жлеза без каквито и да било хистопатологични промени.

Нивото на установения минимален токсичен ефект е било 100 mg/kg.

Изследвания за хронична токсичност при плъхове и кучета

Изследване за орална токсичност при плъхове за 6-месечен период

Винпоцетин е прилаган орално при плъхове от двата пола в групи по 10 животни за дозова група, третирани с дози от 25, 50 и 100 mg/kg (5 приема седмично).

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

Наддаването на тегло не показало никакви промени в зависимост от дозата.

Не са били повлияни еритропоезата, левкопоезата и тромбоцитопоезата.

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

Всички други промени не са били в зависимост от приложението.

Нивото на установената доза без токсичен ефект е било 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 било определено на 25 mg/kg.

Репродуктивни изследвания

Фертилитет

Винпоцетин, прилаган орално в дози от 10 и 50 mg/kg, не 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 показали 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 орални дози от 15, 45 и 135 mg/kg. При групите с ниска и средна доза не са наблюдавани нежелани ефекти върху майките в късна бременност. В групата с висока доза на ниво на майчина токсичност и майчина смъртност всички фетуси били мъртви и е наблюдавано маточно кървене. В 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 тези 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

Colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, talc, maize starch, lactose monohydrate

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Блистерите да се съхраняват във външната картонена опаковка.

6.5. Данни за опаковката

Безцветно PVC-алуминиево фолио. Една блистерна лента съдържа 25 таблетки.

Големина на опаковката: 50 таблетки.

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**
9700342/04.08.1997
9. **ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
1979
10. **ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**
24 април 2003

