

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Заявление за регистрация на лекарство - Приложение 1	
М.П. Рег. №	38230
Дата на регистрация	21-06-2017

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кавинтон 5 mg/ml инфузионен разтвор
Cavinton 5 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа 10 mg винпоцетин (*Vinpocetine*).

Помощни вещества с известно действие: 1 ml разтвор съдържа 80 mg сорбитол, 1 mg бензилов алкохол и 1 mg натриев метабисулфит.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен до бледо зеленикав, стерилен разтвор без частици.

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: преходни 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

Дозировка

Скоростта на инфузията трябва да бъде 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.



След инфузионна терапия се препоръчва лечението на пациента да бъде продължено с 3 пъти по 1 таблетка Кавинтон Форте (3 пъти по 10 mg) или 3 пъти по 2 таблетки Кавинтон 5 mg (3 пъти по 10 mg).

Бъбречно или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Кавинтон е противопоказан при деца и юноши под 18-годишна възраст (поради липса на съответни клинични изпитвания) (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

Прилага се само интравенозно като *бавна* капкова инфузия! Не трябва да се прилага интрамускулно. Не трябва да се прилага интравенозно без разреждане.

Кавинтон инфузионен разтвор може да се разрежда с всички видове инфузионни разтвори, съдържащи натриев хлорид или инфузионни разтвори с глюкоза (напр. Salsol, Ringer, Rindex, Rheomacrodex). Инфузионният разтвор трябва да се използва в рамките на три часа след приготвяне.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра фаза на хеморагичен мозъчен инсулт, тежко исхемично сърдечно заболяване, тежки аритмии.

Бременност, кърмене.

Употребата при деца и юноши под 18-годишна възраст е противопоказана (поради липса на данни от релевантни клинични проучвания).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При повишено вътречерепно налягане, приложение на антиаритмици, както и при аритмии или синдром на удължения QT-интервал, продуктът може да бъде прилаган след цялостна преценка на ползата и риска от терапията.

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

Помощни вещества

Поради съдържанието на сорбитол в разтвора по време на лечението трябва да се контролират стойностите на кръвната захар при пациенти с диабет.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза или дефицит на ензима фруктозо-1,6-дифосфатаза не трябва да приемат това лекарство.

Поради съдържанието на бензилов алкохол може да се появи свръхчувствителност.

Поради съдържанието на натриев метабисулфит лекарството може да причини тежки алергични реакции и бронхоспазъм.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



При клинични проучвания не са наблюдавани взаимодействия при приложение на винпоцетин едновременно с бета блокери като клоранолол и пиндолол, с клопамид, глибенкламид, имипрамин, дигоксин, аценокумарол или хидрохлоротиазид. В редки случаи се съобщава за слаб спомагателен ефект при съвместно приложение на алфа-метил-допа с винпоцетин, следователно се препоръчва редовен контрол на кръвното налягане при тази комбинация.

Въпреки че данните от клинични проучвания не го показват, като цяло се препоръчва повишено внимание при съвместно приложение на винпоцетин с лекарства, действащи на централната нервна система, както и при едновременно антиаритмично и антикоагулантно лечение.

4.6 Фертилитет, 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 или ембриотоксичен 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. При открити проучвания с маркиран винпоцетин, 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 приложената доза. Поради екскрецията на винпоцетин в майчиното мляко и липсата на сигурни данни относно неговия ефект върху кърмачето, приложението му при кърмещи майки е противопоказано.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни за ефектите на винпоцетин върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции са изброени по-долу според честотата и класирани по системи и органи по MedDRA конвенцията.

Честота → MedDRA класификация по системи и органи ↓	Честоти ≥1/1000, <1/100	Редки ≥1/10 000, <1/1000	Много редки <1/10 000
Нарушения в кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения Аглутинация на червените кръвни клетки	Анемия
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперхолестеролемия Захарен диабет	Анорексия



Психични нарушения	Приповдигнато настроение	Възбуда Безпокойство	Депресия
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност Хемипареза Сомнолентност	Тремор Загуба на съзнание Хипотония Пресинкоп
Очни нарушения		Хифема Хиперметропия Замъглено виждане Миопия	Конюнктивална хиперемия Папилоедем Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушен слух Хиперакузис Хипоакузис Вертиго	Тинитус
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия/инфаркт Ангина пекторис Брадикардия Тахикардия Екстрасистолия Палпитация	Сърдечна недостатъчност Предсърдно трептене
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония Зачервявания	Флуктуации в кръвното налягане Венозна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения		Стомашен дискомфорт Сухота в устата Гадене	Хиперсаливация Повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема Хиперхидроза Уртикария	Дерматит Пруритус
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чувство на горещина	Астения Дискомфорт в гърдите Флебит/тромбоза на мястото на инжектиране	
Изследвания	Понижаване на кръвното налягане	Повишаване на кръвното налягане QT-удължаване на електрокардиограмата, депресия на ST-сегмента на електрокардиограмата Повишена кръвна урея	Повишаване на нивата на серумния LDH PR удължаване на електрокардиограмата Отклонения в електрокардиограмата

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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, Други психостимуланти и ноотропни средства, АТС код: N06B X18

Винпоцетин е вещество с комплексен начин на въздействие, което притежава благоприятни ефекти върху мозъчния метаболизъм и кръвоток, както и върху реологичните свойства на кръвта.

Винпоцетин притежава *невропротективни ефекти*: намалява вредните ефекти на цитотоксичните реакции, предизвикани от възбудните аминокиселини. Инхибира волтажно зависимите Na^+ - и Ca^{2+} - канали, както и рецепторите на NMDA и AMPA. Увеличава невропротективния ефект на аденозина.

Винпоцетин *стимулира мозъчния метаболизъм*: увеличава оползотворяването и консумацията на глюкоза и O_2 от мозъчната тъкан. Подобрява поносимостта на мозъка към хипоксия; повишава транспорта на глюкоза – единствения източник на енергия за мозъка – през кръвно-мозъчната бариера; променя глюкозния метаболизъм към енергетично по-изгодния аеробен път; селективно инхибира ензима Ca^{2+} -калмодулин зависима cGMP- фосфодиестераза (PDE); повишава нивата на cAMP и cGMP в мозъка. Повишава концентрацията на АТР и съотношението АТР/АМР; увеличава мозъчния turnover на норадреналин и серотонин; стимулира асцендентната норадренергична система; има антиоксидантно действие; в резултат на всички тези ефекти винпоцетин притежава мозъчно-протективно действие.

Винпоцетин *подобрява мозъчната микроциркулация*: той инхибира агрегацията на тромбоцитите, намалява патологично увеличавения вискозитет на кръвта; увеличава пластичността на еритроцитите и потиска захващането на аденозина; подпомага кислородния транспорт към тъканите чрез намаляване кислородния афинитет на еритроцитите.

Винпоцетин *избирателно усилва мозъчния кръвоток*: увеличава мозъчната фракция на сърдечния минутен обем; намалява мозъчното съдово съпротивление, без да повлиява параметрите на системното кръвообращение (кръвно налягане, сърдечен минутен обем, сърдечна честота, общо периферно съпротивление); не провокира ефект на “открадване”. Нещо повече, в хода на приложението му, подобрява кръвоснабдяването в увредените (но все още без некроза) исхемични зони с ниска перфузия (ефект, противоположен на ефекта на “открадване”).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

В проучвания с перорален прием проведени при плъхове с радиоизотопно маркиран винпоцетин най-висока радиоактивност може да се установи в черния дроб и стомашно-чревния тракт.



Максимални тъканни концентрации могат да се измерят 2-4 часа след приложението. Радиоактивната концентрация измерена в мозъка не надвишава концентрацията измерена в кръвта.

При хора: свързването с плазмените протеини е 66%. Обема на разпределение е $246,7 \pm 88,5$ l, което указва значимо тъканно свързване. Клирънс на винпоцетин ($66,7$ l/h) надвишава плазмения клирънс на черния дроб (50 l/h), което указва извънчернодробен метаболизъм.

Елиминиране

При повтарящо се перорално приложение на доза от 5 mg и 10 mg, винпоцетин показва *линейна кинетика*; равновесните плазмени концентрации са $1,2 \pm 0,27$ ng/ml и съответно $2,1 \pm 0,33$ ng/ml. *Елиминационният полуживот* при хора е $4,83 \pm 1,29$ часа. В проучванията проведени с радиоактивна съставка е установено, че основният път на елиминиране е през урината и фецеса в съотношение 60-40%. Установено е, че най-голямата част от радиоактивността при плъхове и кучета има билиарен произход, но значим ентерохепатален кръговрат не е потвърден. Аповинкаминовата киселина се екскретира през бъбреците посредством проста гломерулна филтрация, елиминационният и полуживот варира в зависимост от дозата и начина на приложение на винпоцетин.

Биотрансформация

Главният метаболит на винпоцетин е аповинкаминова киселина (AVA), която при хора се образува в 25-30%. След перорално приложение площта под кривата на AVA е два пъти по-голяма в сравнение с i.v. приложение, което показва, че AVA се образува по време на first-pass метаболизма на винпоцетин. Другите установени метаболити са хидрокси-винпоцетин, хидрокси-AVA, дихидрокси-AVA-глицинат и техни конюгати с глюкурониди и/или сулфати. При всеки от изследваните животински видове количеството на екскретирания в непроменена форма винпоцетин представлява много малък процент от приложената доза.

Важно и благоприятно свойство на винпоцетин, е че не е необходимо коригиране на дозата при заболявания на черния дроб и бъбреците, тъй като, поради особеностите на метаболизма винпоцетин не кумулира.

Изменение на фармакокинетичните свойства при специални обстоятелства (напр. възраст, съпътстващи заболявания)

Тъй като винпоцетин е показан за лечение на пациенти предимно в напреднала възраст, при които измененията в кинетиката на лекарствата – намалена абсорбция, различно разпределение и метаболизъм, намалена екскреция – са добре познати, е важно да се проведат фармакокинетични проучвания в тази възрастова група, особено по отношение на дългосрочно приложение. Резултатите показват, че кинетиката на винпоцетин при пациентите в напреднала възраст не се различава значимо от кинетиката на винпоцетин при млади пациенти, нещо повече, няма акумулиране.

В случаите на нарушения на чернодробната и бъбречната функция може да бъде прилагана обичайната доза, тъй като винпоцетин не кумулира, дори и при тези пациенти, което позволява дългосрочно лечение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Остра токсичност



Проучвания за остра токсичност са проведени при мишки, плъхове и кучета. При кучета не може да се достигне перорална LD₅₀ доза, тъй като при тях настъпва повръщане при доза от 400 mg/kg телесно тегло.

Подостра токсичност

При плъхове, при i.v. приложение за 14 дни не се наблюдават токсични симптоми при доза до 8 mg/kg телесно тегло, а при кучета при i.v. приложение за 28 дни при доза до 5 mg/kg телесно тегло. При дози по-високи от тези се наблюдават саливация, повишена сърдечна и дихателна честота. Плъхове, които са получавали лекарството перорално за 28 дни, добре толерират дори доза от 25 mg/kg телесно тегло.

Хронична токсичност

В хода на проучвания за хронична токсичност с продължителност над една година не се установяват нито клинични, нито лабораторни или патологоанатомични данни, които да разкриват патологични отклонения; напр. при плъхове 6-месечно перорално лечение в доза от 100 mg/kg телесно тегло не причинява никакъв системен токсичен ефект. При кучета има само понижаване на апетита или повръщане при перорална доза от 45 mg/kg телесно тегло. При кучета по време на 90-дневно i.v. приложение на Кавинтон нежелани клинични симптоми (понижен апетит, конвулсии, ускорени пулс и дихателна честота) настъпват само при дози по-високи от 5 mg/kg телесно тегло, лабораторните параметри и хистологичните резултати, обаче, са негативни.

Репродуктивни проучвания

Съгласно резултатите от тези проучвания, винпоцетин не повлиява фертилитета на мъжки и женски животни. Също така не се установяват тератогенни или ембриотоксични ефекти. В някои случаи по време на приложение на високи дози винпоцетин се наблюдават плацентарно кървене и аборти, вероятно в резултат на повишения плацентарен кръвоток. При бременни животни, токсичният ефект на винпоцетин се увеличава при i.v. приложение. В пери- и постнатални проучвания за токсичност не се установяват токсични ефекти в следващото поколение.

Мутагенност

С помощта на няколко метода е доказано, че винпоцетин няма мутагенни ефекти.

Карциногенност

В съответствие с резултатите от двугодишни проучвания може да се заключи, че винпоцетин не води до никакъв карциногенен риск при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аскорбинова киселина
Натриев метабисулфит
Винена киселина
Бензилов алкохол
Сорбитол
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости



Кавинтон инфузионен разтвор е химично несъвместим с хепарин, поради което не могат да бъдат смесвани в една и съща спринцовка. Въпреки това, едновременно лечение с антикоагуланти може да бъде прилагано.

Кавинтон инфузионен разтвор не е съвместим също с инфузионни разтвори съдържащи аминокиселина, следователно по време на инфузионно лечение, Кавинтон не трябва да се използва едновременно с инфузионни разтвори, които съдържат аминокиселина.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25 °С, в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. В случай, че не се използва незабавно, времето и условията на съхранение, преди употреба, са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа при температура 2 до 8 °С, освен ако разтварянето/разреждането (и т.н.) е извършено при контролирани и утвърдени стерилни условия

6.5 Данни за опаковката

Ампули 2 ml от кафяво стъкло хидролитичен клас I, с бяла точка за чупене.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest X.
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700335

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

Дата на първо разрешаване: 14 май 1979
Дата на последно подновяване: 11 юни 2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

