

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА Кавинтон® раствор для инъекций, 5мг/мл**
- 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 мл раствора для инъекций содержит 5 мг винпоцетина.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

- 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инъекций.

Бесцветный или слегка зеленоватый, прозрачный раствор.

- 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

- 4.1 Терапевтические показания**

Неврология: Для лечения различных форм цереброваскулярной патологии: состояния после перенесенного нарушения мозгового кровообращения (инсульта), вертебробазилярной недостаточности, сосудистой деменции, церебрального атеросклероза, посттравматической и гипертензивной энцефалопатии. Способствует ослаблению психической и неврологической симптоматики при цереброваскулярной патологии.

Офтальмология: Для лечения хронической сосудистой патологии хориоидеи (сосудистой оболочки глаза) и сетчатки (например, тромбоза, обструкции центральной артерии или вены сетчатки).

Оториноларингология: Для лечения старческой тугоухости при острой сосудистой патологии, токсическом (лекарственном) поражении или другого происхождения (идиопатической, вследствие шумового воздействия), болезни Меньера и шума в ушах.

- 4.2 Дозировка и способ применения**

Допускается применение препарата только в виде медленной внутривенной капельной инфузии! (скорость инфузии не должна превышать максимально 80 капель/минуту!) При капельной инфузии начальная суточная доза обычно составляет 20 мг в 500 мл раствора для инфузии. Эта доза может быть увеличена до 1 мг/кг массы тела в сутки, в течение 2-3 дней, в зависимости от переносимости препарата пациентом.

Средняя продолжительность курса терапии составляет 10-14 дней, обычная суточная доза - 50 мг/сутки (50 мг в 500 мл раствора для инфузии) – в расчете на массу тела в 70 кг.

У пациентов с заболеваниями почек или печени никакого специального подбора дозы не требуется.

Препарат нельзя вводить внутримышечно, а также препарат нельзя вводить внутривенно без разведения!

После завершения курса инфузионной терапии рекомендуется продолжить терапию пациента таблетированной формой препарата по схеме: 1 таблетка Кавинтона форте или 2 таблетки Кавинтона 3 раза в сутки (3 раза по 10 мг).

Кавинтон для инъекций можно разводить любым типом физиологического раствора или раствора глюкозы для инфузий (например, Салсол, Рингер, Риндекс, Реомакродекс). Раствор для инфузии должен быть использован в течение 3 часов после приготовления.

Применение Кавинтона для инъекций у детей противопоказано (см. раздел 4.3).

- 4.3 Противопоказания**

Острая фаза геморрагического церебрального инсульта, тяжелая ишемическая болезнь сердца,

тяжелые формы аритмии. Беременность, лактация.

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из наполнителей.

Применение препарата у *детей* противопоказано (ввиду отсутствия данных соответствующих клинических исследований).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

При наличии у пациента повышенного внутричерепного давления, аритмии или синдрома удлиненного интервала QT, а также на фоне применения антиаритмических препаратов курс терапии препаратом можно начинать только после тщательного анализа пользы и рисков, сопряженных с применением препарата.

Рекомендуется ЭКГ-контроль при наличии синдрома удлиненного интервала QT или при одновременном приеме лекарственного препарата, способствующего удлинению интервала QT.

В связи с тем, что в препарате содержится небольшое количество сорбита, необходимо контролировать содержание сахара в крови у пациентов с сахарным диабетом во время курса терапии препаратом.

При наличии у пациента недостаточности фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы, лечение препаратом проводить не следует.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

В ходе клинических исследований при одновременном применении винпоцетина с бета-блокаторами, такими как клоранолол и пиндолол, а также при одновременном применении с клопамидом, глибенкламидом, дигоксином, аценокумаролом или гидрохлортиазидом никакого взаимодействия между этими лекарственными препаратами выявлено не было. В редких случаях некоторый дополнительный эффект наблюдался при одновременном применении альфа-метилдопы и винпоцетина, поэтому на фоне применения этой комбинации препаратов необходимо осуществлять регулярный контроль артериального давления.

Хотя данные клинических исследований не подтвердили взаимодействия, рекомендуется соблюдать осторожность в случае одновременного применения винпоцетина с лекарственными препаратами, влияющими на центральную нервную систему, а также в случае сопутствующей антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

4.6 Беременность и лактация

Во время беременности и лактации применение винпоцетина противопоказано.

Беременность: Винпоцетин проникает через плаценту, но в плаценте и в крови плода обнаруживается в более низких концентрациях, чем в крови матери. Тератогенного или эмбриотоксического эффекта отмечено не было. В исследованиях на животных введение больших доз винпоцетина сопровождалось в некоторых случаях плацентарным кровотечением и выкидышем, преимущественно в результате усиления плацентарного кровотока.

Лактация: Винпоцетин выделяется с грудным молоком. В исследованиях с применением меченого винпоцетина радиоактивность грудного молока была в десять раз выше, чем в крови матери. Количество, выделяемое с молоком в течение 1 часа, составляет 0,25 процентов от введенной дозы препарата. Поскольку винпоцетин выделяется с молоком матери, а данных о воздействии на организм новорожденного нет, применение винпоцетина в период кормления грудью противопоказано.

4.7 Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

Данные о влиянии препарата на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами отсутствуют.

4.8 Нежелательные эффекты

Кавинтон для инъекций является безопасным препаратом, что было подтверждено исследованиями по оценке безопасности, включавшими данные о десятках тысяч пациентов и продемонстрировавшими, что даже те нежелательные эффекты, которые возникали наиболее часто, не попадали под категорию «Часто возникающие >1/100» согласно определению MedDRA, т.е. побочные эффекты с наибольшей вероятностью возникновения регистрировались с частотой менее 1%. По этой причине в таблице ниже отсутствует категория частоты «Часто возникающие».

Нежелательные реакции перечислены ниже с разделением по классам систем органов и с указанием частоты возникновения согласно терминологии MedDRA:

Класс системы органов (MedDRA 12.1)	Нечасто возникающие (≥1/1000 - <1/100)	Редко возникающие (≥1/10 000 - <1/1000)	Очень редко возникающие (<1/10 000)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения Агглютинация эритроцитов	Анемия
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность
Нарушение метаболизма и питания		Гиперхолестеринемия Сахарный диабет	Анорексия
Психические расстройства	Эйфория	Беспокойство	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружение Гемипарез Сонливость	Тремор Потеря сознания Гипотензия Предобморочное состояние
Нарушение со стороны органа зрения		Гифема Гиперметропия Снижение остроты зрения Миопия	Гиперемия конъюнктивы Отек соска зрительного нерва Диплопия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Нарушение слуха Гиперакузия Гипоаккузия Истинное головокружение	Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца		Ишемия/инфаркт миокарда Стенокардия напряжения Аритмия Брадикардия Тахикардия Экстрасистолия Сердцебиение	Сердечная недостаточность Фибрилляция предсердий
Сосудистые нарушения		Гипотензия Гипертензия Приливы	Колебания артериального давления Тромбофлебит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Дискомфорт в животе Сухость во рту Тошнота	Гиперсекреция слюны Рвота
Патология кожи и подкожной клетчатки		Эритема Гипергидроз Крапивница	Дерматит Зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Ощущение жара	Астения Дискомфорт в грудной клетке Воспаление, тромбоз в месте инъекции	
Результаты обследования	Снижение артериального давления	Повышение артериального давления Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Депрессия сегмента ST на электрокардиограмме Повышение уровня мочевины в крови	Повышение уровня лактатдегидрогеназы Удлинение интервала PR на электрокардиограмме Изменения на электрокардиограмме

4.9 Передозировка

Случаев передозировки отмечено не было. На основании литературных данных введение препарата в дозе 1 мг/кг массы тела может считаться безопасным. Поскольку не имеется данных о применении препарата в дозах, превышающих эту дозу, введение препарата в более высоких дозах не допускается.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психостимуляторы и ноотропные вещества,
АТХ код: N06B X18

Винпоцетин представляет собой соединение с комплексным механизмом действия, которое оказывает благоприятный эффект на метаболизм головного мозга и улучшает его кровоснабжение, а также улучшает реологические свойства крови.

Винпоцетин проявляет нейропротективные эффекты: препарат ослабляет вредное воздействие цитотоксических реакций, вызванных стимулирующими аминокислотами. Препарат ингибирует потенциал-зависимые Na^+ - и Ca^{2+} -каналы, а также рецепторы NMDA и AMPA. Препарат усиливает нейропротективный эффект аденозина. *Винпоцетин стимулирует церебральный метаболизм:* препарат увеличивает захват глюкозы и O_2 и потребление этих веществ тканью головного мозга. Препарат повышает устойчивость головного мозга к гипоксии; увеличивает транспорт глюкозы – исключительного источника энергии для головного мозга – через гематоэнцефалический барьер; сдвигает метаболизм глюкозы в сторону энергетически более благоприятного аэробного пути; избирательно ингибирует Ca^{2+} -кальмодулин-зависимый фермент цГМФ-фосфодиэстеразу (ФДЭ); повышает уровень цАМФ и цГМФ в головном мозге. Препарат повышает концентрацию АТФ и соотношение АТФ/АМФ; усиливает оборот норадреналина и серотонина в головном мозге; стимулирует восходящую норадренергическую систему; обладает антиоксидантной активностью; в результате действия всех вышеперечисленных эффектов винпоцетин оказывает церебропротективное действие.

Винпоцетин улучшает микроциркуляцию в головном мозге: препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов; снижает патологически повышенную вязкость крови; повышает деформируемость эритроцитов и ингибирует захват аденозина; улучшает транспорт O_2 в тканях путем снижения аффинитета O_2 к эритроцитам.

Винпоцетин селективно увеличивает кровоток в головном мозге: препарат увеличивает церебральную фракцию сердечного выброса; снижает сосудистое сопротивление в головном мозге, не оказывая влияния на параметры системной циркуляции (артериальное давление, сердечный выброс, частоту пульса, общее периферическое сопротивление); препарат не вызывает «эффекта обкрадывания». Более того, на фоне препарата улучшается поступление крови в поврежденные (но еще не некротизированные) участки ишемии с низкой перфузией («обратный эффект обкрадывания»).

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение: В исследованиях с пероральным введением препарата у крыс радиоактивно-меченый винпоцетин в наибольшей концентрации обнаруживался в печени и в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации в тканях можно было выявить через 2-4 часа после применения препарата. Концентрация радиоактивной метки в головном мозге не превышала концентрацию в крови. У человека: связывание с белками крови составляет 66%. Абсолютная пероральная биодоступность винпоцетина составляет 7%. Объем распределения равен $246,7 \pm 88,5$ л, что означает выраженное связывание вещества в тканях. Значение клиренса винпоцетина ($66,7$ л/ч) превышает значения в плазме и в печени (50 л/ч), что указывает на внепеченочный метаболизм соединения.

Выведение: При многократном пероральном применении препарата в дозе 5 мг и 10 мг винпоцетин демонстрирует *линейную кинетику*; равновесные концентрации в плазме составляют $1,2 \pm 0,27$ нг/мл и $2,1 \pm 0,33$ нг/мл, соответственно.

Период полувыведения у человека составляет $83 \pm 1,29$ часов. В исследованиях, проведенных с использованием радиоактивно-меченого соединения было обнаружено, что основной путь выведения осуществляется через мочу и кал в соотношении 60:40%. Больше количество радиоактивной метки у крыс и собак обнаруживалось в желчи, но существенной энтерогепатической циркуляции не отмечалось. Аповинкаминовая кислота выделяется через почки путем простой клубочковой фильтрации, период полувыведения этого вещества меняется в зависимости от дозы и способа применения винпоцетина.

Метаболизм: Основным метаболитом винпоцетина является аповинкаминовая кислота (АВК), которая у людей образуется в 25-30%. После перорального применения площадь под кривой («концентрация - время») АВК в два раза превышает таковую после внутривенного введения препарата, что указывает на образование АВК в процессе пресистемного метаболизма винпоцетина. Другими выявленными метаболитами являются гидроксивинпоцетин, гидрокси-АВК, дигидрокси-АВК- глицинат и их конъюгаты с глюкуроонидами и/или сульфатами. У любого из изученных видов количество винпоцетина, которое выделялось в неизменном виде, составляло только несколько процентов от принятой дозы препарата.

Важным и значимым свойством винпоцетина является отсутствие необходимости специального подбора дозы препарата у пациентов с заболеваниями печени или почек ввиду метаболизма препарата и отсутствия аккумуляции (накопления).

Изменение фармакокинетических свойств в особых обстоятельствах (например, в определенном возрасте, при наличии сопутствующих заболеваний): Поскольку винпоцетин показан для терапии преимущественно пожилых пациентов, у которых наблюдается изменения кинетики лекарственных препаратов – снижение всасывания, другое распределение и метаболизм, снижение выведения – необходимо было провести исследования по оценке кинетики препарата именно в этой возрастной группе, особенно при длительном применении. Результаты таких исследований продемонстрировали, что кинетика винпоцетина у пожилых людей существенно не отличается от кинетики винпоцетина у молодых людей, и, кроме этого, отсутствует аккумуляция. При нарушении функции печени или почек можно применять обычные дозы препарата, поскольку винпоцетин не накапливается в организме таких пациентов, что позволяет длительно принимать препарат.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Токсикология

Острая токсичность: Исследования по изучению острой токсичности препарата проводились на мышах, крысах и собаках. У собак не удалось определить пероральную медианную летальную дозу (LD50) поскольку у животных отмечалась рвота после введения препарата в дозе 400 мг/кг массы тела.

Подострая токсичность: У крыс при в/в введении в течение 14 дней никаких симптомов токсичности не наблюдалось на фоне применения препарата в дозах до 8 мг/кг массы тела, а у собак на фоне в/в введения препарата в течение 28 дней в дозе 5 мг/кг массы тела. При введении препарата в более высоких дозах отмечались слюнотечение, увеличение частоты сердечных сокращений и дыхательных движений. У крыс отмечалась хорошая переносимость даже на фоне применения препарата в дозе 25 мг/кг массы тела.

Хроническая токсичность: В ходе исследований по оценке хронической токсичности в условиях воздействия в течение периода времени более одного года ни данные клинического, ни результаты лабораторного или патологического обследования не выявили патологических отклонений; например у крыс 6-месячная пероральная терапия препаратом в дозе 100 мг/кг массы тела не сопровождалась развитием каких-либо системных токсических эффектов. У собак снижение аппетита или рвота возникали только на фоне перорального применения препарата в дозе 45 мг/кг массы тела. С собак во время 90-дневного в/в применения Кавинтона нежелательные клинические симптомы (снижение аппетита, судороги, увеличение частоты пульса и дыхания) возникали только на фоне введения препарата в дозе 5 мг/кг массы тела, но

при этом лабораторные параметры и результаты гистологического исследования не отражали каких-либо изменений.

Исследования по оценке воздействия на репродуктивную функцию: Согласно результатам этих исследований винпоцетин не оказывал влияния на фертильность самцов и самок животных. Не было также выявлено тератогенных или эмбриотоксических эффектов. В некоторых случаях во время применения высоких доз винпоцетина отмечалось плацентарное кровотечение и выкидыш, преимущественно в результате увеличения плацентарного кровотока. У беременных самок токсический эффект винпоцетина проявлялся в большей степени при в/в введении препарата. В исследованиях по оценке пери- и постнатальной токсичности никаких токсических эффектов на последующее поколение отмечено не было.

Мутагенность: Несколькими методами было установлено, что винпоцетин не оказывает мутагенных эффектов.

Канцерогенность: По результатам двухлетних исследований можно сделать заключение об отсутствии канцерогенного риска при применении винпоцетина у людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кислота аскорбиновая, натрия метабисульфит, кислота винная, спирт бензиловый, сорбит, вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Кавинтон для инъекций химически несовместим с гепарином, поэтому эти два препарата нельзя смешивать в одном шприце. Однако сопутствующее применение антикоагулянтов допускается. Кавинтон для инъекций также несовместим с растворами для инфузий, содержащими аминокислоты, поэтому в процессе инфузионной терапии Кавинтон нельзя вводить вместе с растворами для инфузий, содержащими аминокислоту.

6.3 Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Условия хранения

Хранить при температуре от +15 °С до +25 °С, в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Форма выпуска

Раствор для инъекций 5 мг/мл.

По 2 мл, 5 мл или 10 мл препарата в ампулах из коричневого стекла I гидrolитического класса с точкой для разлома белого цвета.

По 5 ампул в пластиковом поддоне.

2 мл и 5 мл: по 2 пластиковых поддона в картонной коробке с инструкцией по применению.

10 мл: по 1 пластиковому поддону в картонной коробке с инструкцией по применению.

6.6 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Для стационарного применения.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВЫПУСК В ОБОРОТ

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия