

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАВІНТОН
(CAVINTON)

Склад:

діюча речовина: вінпоцетин;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 5 мг вінпоцетину;

допоміжні речовини: кислота аскорбінова, натрію метабісульфіт (Е 223), кислота винна, спирт бензиловий, сорбіт (Е 420), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або злегка зеленкуватий, прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група. Психоаналептики. Психостимулятори та ноотропні речовини.
Код АТХ N06B X18.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вінпоцетин представляє собою з'єднання з комплексним механізмом дії, що чинить сприятливий ефект на метаболізм головного мозку і покращує його кровопостачання, а також покращує реологічні властивості крові.

Вінпоцетин виявляє нейропротективні ефекти: препарат послаблює шкідливу дію цитотоксичних реакцій, спричинених стимулюючими амінокислотами. Препарат інгібує потенціал-залежні Na⁺ - і Ca²⁺ - канали, а також рецептори NMDA і AMPA. Препарат посилює нейропротективний ефект аденозину.

Вінпоцетин стимулює церебральний метаболізм: препарат збільшує захоплення глюкози і O₂ і споживання цих речовин тканиною головного мозку. Препарат підвищує стійкість головного мозку до гіпоксії; збільшує транспорт глюкози – виняткового джерела енергії для головного мозку – через гематоенцефалічний бар'єр; зсуває метаболізм глюкози в бік енергетично більш сприятливого аеробного шляху; вибірково інгібує Ca²⁺-кальмодулін-залежний фермент цГМФ-фосфодіестеразу (ФДЕ); підвищує рівень цАМФ і цГМФ у головному мозку. Препарат підвищує концентрацію АТФ і співвідношення АТФ/АМФ; підсилює оборот норадреналіну і серотоніну у

головному мозку; стимулює висхідну норадренергічну систему; володіє антиоксидантною активністю; у результаті дії всіх перерахованих вище ефектів вінпоцетин чинить церебропротективну дію.

Вінпоцетин покращує мікроциркуляцію в головному мозку: препарат інгібує агрегацію тромбоцитів, зменшує патологічно підвищену в'язкість крові, підвищує деформованість еритроцитів та інгібує захоплення аденозину, покращує транспорт O_2 у тканинах шляхом зниження афінитету O_2 до еритроцитів.

Вінпоцетин селективно збільшує кровотік у головному мозку: препарат збільшує церебральну фракцію серцевого викиду; знижує судинний опір у головному мозку, не впливаючи на параметри системної циркуляції (артеріальний тиск, серцевий викид, частоту пульсу, загальний периферичний опір); препарат не викликає «ефекту обкрадання». Більш того, на тлі препарату поліпшується надходження крові у пошкоджені (але ще не некротизовані) ділянки ішемії з низькою перфузією («зворотний ефект обкрадання»).

Фармакокінетика.

Розподіл. У дослідженнях з пероральним введенням препарату у щурів радіоактивно-мічений вінпоцетин у найбільшій концентрації виявлявся у печінці і в шлунково-кишковому тракті. Максимальні концентрації у тканинах можна було виявити через 2-4 години після застосування препарату. Концентрація радіоактивності у головному мозку не перевищувала концентрацію в крові.

У людини: зв'язування з білками крові становить 66 %. Абсолютна пероральна біодоступність вінпоцетину становить 7 %. Обсяг розподілу становить $246,7 \pm 88,5$ л, що означає виражене зв'язування речовини у тканинах. Значення кліренсу вінпоцетину ($66,7$ л/год) перевищує значення у плазмі і в печінці (50 л/год), що вказує на позапечінковий метаболізм з'єднання.

Виведення. При багаторазовому пероральному застосуванні препарату у дозі 5 мг і 10 мг вінпоцетин демонструє *лінійну кінетику*; рівноважні концентрації у плазмі становлять $1,2 \pm 0,27$ нг/мл і $2,1 \pm 0,33$ нг/мл відповідно. *Період напіввиведення* у людини становить $83 \pm 1,29$ години. У дослідженнях, проведених з використанням радіоактивно-міченого з'єднання, було виявлено, що основний шлях виведення здійснюється через сечу і кал у співвідношенні 60 %:40 %. Більша кількість радіоактивної мітки у щурів і собак виявлялася в жовчі, але істотної ентерогепатичної циркуляції не відзначалося. Аповінкамінова кислота виділяється через нирки шляхом простої клубочкової фільтрації, період напіввиведення цієї речовини змінюється залежно від дози і способу застосування вінпоцетину.

Метаболізм. Основним метаболітом вінпоцетину є аповінкамінова кислота (ABK), яка у людей утворюється у 25-30 %. Після перорального застосування площа під кривою («концентрація – час») ABK в два рази перевищує таку після внутрішньовенного введення препарату, що вказує на утворення ABK у процесі пресистемного метаболізму вінпоцетину. Іншими виявленими метаболітами є гідроксивінпоцетин, гідрокси-ABK, дигідрокси-ABK-гліцинат та їх кон'югати з глюкуронідами та/або сульфатами. У кожного з вивчених видів кількість вінпоцетину, яка виділялася у незмінному вигляді, становила лише кілька відсотків від прийнятої дози препарату.

Важливою і значимою властивістю вінпоцетину є відсутність необхідності спеціального підбору дози препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки або нирок, зважаючи на метаболізм препарату і відсутність акумуляції (накопичення).

Зміна фармакокінетичних властивостей в особливих обставинах (наприклад у певному віці,

при наявності супутніх захворювань). Оскільки вінпоцетин показаний для терапії переважно пацієнтів літнього віку, у яких спостерігається зміни кінетики лікарських препаратів – зниження всмоктування, інший розподіл і метаболізм, зниження виведення – необхідно було провести дослідження з оцінки кінетики препарату саме у цій віковій групі, особливо при тривалому застосуванні. Результати таких досліджень продемонстрували, що кінетика вінпоцетину людей літнього віку суттєво не відрізняється від кінетики вінпоцетину у молодих людей, і, крім цього, відсутня акумуляція. При порушенні функції печінки або нирок можна застосовувати звичайні дози препарату, оскільки вінпоцетин не накопичується в організмі таких пацієнтів, що дозволяє тривалий час приймати препарат.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неврологія. Для лікування різних форм цереброваскулярної патології: стани після перенесеного порушення мозкового кровообігу (інсульту), вертебробазиллярної недостатності, судинної деменції, церебрального атеросклерозу, посттравматичної і гіпертензивної енцефалопатії. Сприяє ослабленню психічної і неврологічної симптоматики при цереброваскулярній патології.

Офтальмологія. Для лікування хронічної судинної патології хоріоїдеї (судинної оболонки ока) і сітківки.

Оториноларингологія. Для лікування старечої туговухості при гострій судинній патології, токсичному (медикаментозному) ураженні або ураженні іншого характеру (ідіопатичного, внаслідок шумового впливу), хвороби Мен'єра і шуму у вухах.

Протипоказання.

Гостра фаза геморагічного церебрального інсульту, тяжка ішемічна хвороба серця, тяжкі форми аритмії.

Вагітність, період годування груддю. Протипоказано застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не застосовують надійний метод контрацепції.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Застосування препарату дітям протипоказано (через відсутність даних відповідних клінічних досліджень).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень при одночасному застосуванні вінпоцетину з бета-блокаторами, такими як клоранолол і піндолол, а також при одночасному застосуванні з клопамідом, глібенкламідом, дигоксином, аценокумаролом або гідрохлоротіазидом ніякої взаємодії між цими лікарськими препаратами виявлено не було. У поодиноких випадках деякий додатковий ефект спостерігався при одночасному застосуванні альфа-метилдопи і вінпоцетину, тому на тлі

застосування цієї комбінації препаратів необхідно здійснювати регулярний контроль артеріального тиску.

Хоча дані клінічних досліджень не підтвердили взаємодії, рекомендується дотримуватися обережності у разі одночасного застосування вінпоцетину з лікарськими препаратами, що впливають на центральну нервову систему, а також у разі супутньої антиаритмічної та антикоагулянтної терапії.

Особливості застосування.

При наявності у пацієнта підвищеного внутрішньочерепного тиску, аритмії або синдрому подовженого інтервалу QT, а також на тлі застосування антиаритмічних препаратів курс терапії препаратом можна розпочинати тільки після ретельного аналізу користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням препарату.

Подовження інтервалу QT

Рекомендується ЕКГ-контроль при наявності синдрому подовженого інтервалу QT або при одночасному прийомі лікарського препарату, що сприяє подовженню інтервалу QT.

Допоміжні речовини

У препараті міститься невелика кількість сорбіту (160 мг/2 мг), тому при наявності у хворого цукрового діабету необхідно періодично контролювати рівень цукру в крові під час курсу терапії препаратом.

У разі непереносимості фруктози або дефіциту ферменту фруктозо-1,6-дифосфатази слід уникати застосування лікарського засобу. Перед застосуванням цього лікарського засобу у кожного пацієнта необхідно зібрати детальний анамнез щодо спадкових симптомів непереносимості фруктози.

Через вміст бензилового спирту (20 мг в 2 мл) можуть виникнути реакції гіперчутливості. Великі об'єми цієї допоміжної речовини слід застосовувати з обережністю і лише за необхідності, особливо пацієнтам із порушенням функції печінки або нирок, через ризик накопичення та токсичності (метаболічний ацидоз).

Через вміст натрію метабісульфіту (2 мг в 2 мл) лікарський засіб у поодиноких випадках може викликати серйозні алергічні реакції і бронхоспазм.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на ампулу, тобто майже вільний від натрію.

Мутагенність. Вінпоцетин не чинить мутагенної дії.

Канцерогенність. Вінпоцетин не чинить канцерогенної дії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують надійний метод контрацепції, застосування вінпоцетину протипоказано.

Дослідження репродуктивності. Згідно з результатами досліджень, вінпоцетин не впливав на фертильність тварин чоловічої та жіночої статі. Пероральне введення вінпоцетину тваринам під час вагітності спричиняло токсичність для розвитку, включаючи вади розвитку при клінічно значущих експозиціях у розрахунку на мг/м² поверхні тіла. Крім того, у тварин при застосуванні високих доз зафіксована ембріо-фетальна летальність.

Вагітність. Вінпоцетин проникає через плаценту, але в плаценті і в крові плода виявляється у більш низьких концентраціях, ніж у крові матері. Під час досліджень на тваринах зафіксовано репродуктивну токсичність, в тому числі вади розвитку. У дослідженнях на тваринах введення великих доз вінпоцетину супроводжувалося в деяких випадках плацентарною кровотечею і викиднем, переважно у результаті посилення плацентарного кровообігу.

Годування груддю. Вінпоцетин проникає у грудне молоко. У дослідженнях із застосуванням міченого вінпоцетину радіоактивність грудного молока була в десять разів вища, ніж у крові матері. Кількість, що виділяється з молоком протягом 1 години, становить 0,25 % від введеної дози препарату. Оскільки вінпоцетин проникає в молоко матері, а даних про вплив на організм новонародженого немає, застосування вінпоцетину в період годування груддю протипоказане.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає даних про вплив вінпоцетину на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами, але слід враховувати імовірність виникнення під час застосування препарату сонливості, запаморочення та вертиго.

Спосіб застосування та дози.

Допускається застосування препарату лише у вигляді повільної внутрішньовенної крапельної інфузії! (Швидкість інфузії не має перевищувати максимально 80 крапель/хвилину!)

Препарат не можна вводити внутрішньом'язово, а також препарат не можна вводити внутрішньовенно без розведення!

Початкова добова доза дорослим, як правило, становить 20 мг в 500 мл розчину для інфузії. Ця доза може бути збільшена до 1 мг/кг маси тіла на добу, протягом 2-3 днів, залежно від переносимості препарату пацієнтом.

Середня тривалість курсу терапії становить 10-14 днів, звичайна добова доза – 50 мг/добу (50 мг у 500 мл розчину для інфузії) – з розрахунку на масу тіла в 70 кг.

Після завершення курсу інфузійної терапії рекомендується продовжити терапію пацієнта препаратом Кавінтон у формі таблеток.

Кавінтон, концентрат для розчину для інфузій, можна розводити будь-яким типом фізіологічного розчину або розчинами для інфузій, що містять глюкозу (наприклад, «Салсол», розчин Рінгера, «Ріндекс», «Реомакродекс»). Розчин для інфузії слід використати протягом 3 годин після приготування. Також див. розділ «Несумісність».

Порушення функції нирок та печінки

Пацієнтам із захворюваннями нирок або печінки корекції дозування не потрібно.

Діти.

Застосування препарату дітям протипоказано (через відсутність даних відповідних клінічних досліджень).

Передозування.

На підставі літературних даних введення препарату у дозі 1 мг/кг маси тіла може вважатися безпечним. Оскільки ще немає даних про застосування препарату в дозах, що перевищують цю дозу, введення препарату у вищих дозах не допускається.

Побічні реакції.

Кавінтон концентрат для розчину для інфузій є безпечним препаратом, що було підтверджено дослідженнями з оцінки безпеки, які включали дані про десятки тисяч пацієнтів і продемонстрували, що навіть ті небажані ефекти, які виникали найчастіше, не потрапляли під категорію «Часто >1/100» згідно з визначенням MedDRA, тобто побічні ефекти з найбільшою імовірністю виникнення реєструвалися з частотою менше 1 %. З цієї причини в таблиці нижче відсутня категорія частоти «Часто».

Небажані реакції зазначені нижче з поділом за класами систем органів і з зазначенням частоти виникнення згідно з термінологією MedDRA:

Таблиця 1.

Клас системи органів	Нечасто ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)	Дуже рідко ($< 1/10000$)
З боку крові та лімфатичної системи		Тромбоцитопенія Аглютинація еритроцитів	Анемія
З боку імунної системи			Гіперчутливість
З боку метаболізму та харчування		Гіперхолестеринемія Цукровий діабет	Анорексія
Психічні розлади	Ейфорія	Занепокоєння Збудження	Депресія
З боку нервової системи		Головний біль Запаморочення Геміпарез Сонливість	Тремор Втрата свідомості Гіпотензія Стан перед втратою свідомості

З боку органів зору		Гіфема Гіперметропія Зниження гостроти зору Міопія	Гіперемія кон'юнктиви Набряк соска зорового нерва Диплопія
З боку органів слуху та лабіринту		Порушення слуху Гіперакузія Гіпоакузія Вертиго	Шум у вухах
З боку серця		Ішемія/інфаркт міокарда Стенокардія Аритмія Брадикардія Тахікардія Екстрасистолія Відчуття серцебиття	Серцева недостатність Фібриляція передсердь
З боку судин		Артеріальна гіпотензія Артеріальна гіпертензія Припливи	Коливання артеріального тиску Венозна недостатність
З боку шлунково-кишкового тракту		Дискомфорт у епігастрії Сухість у роті Нудота	Гіперсекреція слини Блювання
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Еритема Гіпергідроз Кропив'янка	Дерматит Свербіж
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату	Відчуття жару	Астенія Дискомфорт у грудній клітці Запалення/тромбоз у місці ін'єкції	
Результати досліджень	Зниження артеріального тиску	Підвищення артеріального тиску Подовження інтервалу QT на ЕКГ Депресія сегменту ST на ЕКГ Підвищення рівня сечовини у крові	Підвищення рівня лактатдегідрогенази Подовження інтервалу PR на ЕКГ Зміни на ЕКГ

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Препарат зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Концентрат для приготування розчину для інфузій хімічно несумісний з гепарином, таким чином їх не можна змішувати в одному шприці. Проте, супутнє лікування антикоагулянтом може бути проведено.

Концентрат для приготування розчину для інфузій також несумісний з розчинами для інфузій, що містять амінокислоти, тому під час лікування інфузія вінпоцетину не повинна використовуватися разом з розчинами для інфузій, що містять амінокислоти.

Упаковка.

По 2 мл в ампулі; по 5 ампул у пластиковій формі; по 2 пластикові форми в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом. Для застосування тільки в умовах стаціонару.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина,