

| | |
|--|----------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 9100342 |
| Разрешение № | BG/MK/Mb-52009 |
| Одобрение № | 23-03-2020 |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАВИНТОН 5 mg таблетки
CAVINTON 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg винпоцетин (*Vinpocetine*).

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 140 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели или почти бели, плоски, кръгли таблетки, със скосени ръбове, без мирис, с надпис "CAVINTON" от едната страна.

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, преходни 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 пресбиакузис от перцептивен тип, болест на Meniere, шум в ушите.

Гинекология: За намаляване на съдово-вегетативните симптоми при климактеричен синдром.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 15-30 mg дневно (по 1-2 таблетки 3 пъти дневно). По-високата дневна дозировка включва прием на 3 пъти дневно по 2 таблетки, т.е. 30 mg.

Терапевтичното действие на Кавинтон се развива в течение на седмица, максималният терапевтичен ефект се проявява за период от 3 месеца, но по-отчетливо подобрене се отбелязва след 6-12 месеца. В съответствие с дългосрочния клиничен опит с винпоцетин не се установява рибавид ефект и риск в случай на рязко преустановяване на лечението.



Старческа възраст

Фармакокинетични проучвания показват, че кинетиката на винпоцетин не се различава при лица в старческа и млада възраст, той се абсорбира добре и не кумулира и може да се прилага в обичайните дози дори ако е необходимо продължително лечение.

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

Кавинтон таблетки е противопоказан при деца (вж. т. 4.3)

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат след хранене.

4.3 Противопоказания

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

Бременност, кърмене и употреба при жени с детороден потенциал, които не използват надежден метод за контрацепция.

Приложението му *при деца* е противопоказано (поради липса на данни от релевантни клинични проучвания).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

QT удължаване

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

Педиатрична популация

Няма достатъчно данни относно употребата на лекарствения продукт при деца.

Помощно вещество

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция *не трябва да приемат това лекарство.*

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 хидрохлортиазид.

В редки случаи се съобщава за слаб адювантен 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 общо правило 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, и при жени с детероден потенциал, които не използват надежден метод за контрацепция 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. Изследвания върху животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации в развитието при пльхове (вижте точка 5.3).

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 системо-органен клас по MedDRA конвенцията.

| Системо-органен клас по MedDRA | Честоти $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ | Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ | Много редки/изолирани случаи $< 10\ 000$ |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Нарушения в кръвта и лимфната система | | Левкопения Тромбоцитопения | Анемия Аглутинация на червените кръвни клетки |
| Нарушения на имунната система | | | Свръхчувствителност |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Хиперхолестеролемия | Намален апетит Анорексия Захарен диабет | |
| Психиатрични нарушения | | Безсъние Нарушения на съня Възбуда Безпокойство | Приповдигнато настроение Депресия |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замаяност Нарушения на вкуса Ступор Хемипареза | Тремор Колвулсия |



| | | | |
|--|--|---|---|
| | | Сомнолентност Амнезия | |
| Очни нарушения | | Оток на папилата | Конюнктивална хиперемия |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Вертиго | Хиперакузис Хипоакузис Тинитус | |
| Сърдечни нарушения | | Исхемия Миокарден инфаркт Ангина пекторис Брадикардия Тахикардия Екстрасистолия Сърцебиене | Аритмия Предсърдно мъждене |
| Съдови нарушения | Хипотония | Хипертония Зачервявания Тромбофлебит | Промени в кръвното налягане |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашен дискомфорт Сухота в устата Гадене | Стомашна болка Запек Диария Диспепсия Повръщане | Дисфагия Стоматит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Еритема Хиперхидроза Пруритус Уртикария Обрив | Дерматит |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Астения Умора Чувство на горещина | Дискомфорт в гърдите Хипотермия |
| Изследвания | Понижаване на кръвното налягане | Повишаване на кръвното налягане Повишаване на кръвните триглицериди Депресия на ST-сегмента на електрокардиограмата Понижаване/повишаване броя на еозинофилите Промени в чернодробните ензими | Понижаване/повишаване броя на белите кръвни клетки Понижаване броя на червените кръвни клетки Намаляване на тромбиновото време Повишаване на теглото |

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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

По литературни данни продължителното приложение на доза от 60 mg винпоцетин дневно е също безопасно. Дори след перорално приложение на еднократна доза от 360 mg, винпоцетин не предизвиква никакъв клинично забележим сърдечно-съдов или някакъв друг нежелан ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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 кръвообръщение (кръвно налягане, сърдечен минутен обем, сърдечна честота, общо периферно съпротивление); не провокира ефект на “откраждане”. 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 “откраждане”).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Винпоцетин се абсорбира бързо; пикова плазмена концентрация може да се наблюдава 1 час след перорално приложение. Абсорбцията основно се осъществява в проксималната част на стомашно-чревния тракт. Веществото не се метаболизира при преминаване през чревната стена.

Разпределение

В проучвания с перорален прием, проведени при плъхове с радиомаркиран 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%. Абсолютната бионаличност на винпоцетин след перорален прием е 7%. Обемът на разпределение е $246,7 \pm 88,5$ L, което указва значимо тъканно свързване. Клирънсът на винпоцетин ($66,7$ L/h) надвишава плазмения клирънс на черния дроб (50 L/h), което указва извънчернодробен метаболизъм.

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 IV приложение, което показва, че AVA се образува по време на first-pass метаболизма на винпоцетин. Другите установени метаболити са хидроксивинпоцетин, 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.

Елиминиране

Елиминационният полуживот при хора е $4,83 \pm 1,29$ часа. В проучвания, 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 ѝ полуживот варира в зависимост от дозата и начина на приложение на винпоцетин.

Линейност/нелинейност

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.

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

Не се наблюдават токсични симптоми при плъхове при IV приложение за 14 дни на дози до 8 mg/kg телесно тегло, а при кучета при IV приложение за 28 дни на дози до 5 mg/kg телесно тегло. При дози, по-високи от тези, се наблюдават слюноотделяне, повишена сърдечна и дихателна честота. Плъхове, които са получавали винпоцетин 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 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 IV 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. Пероралното приложение на винпоцетин по време на гестационния период при плъхове причинява токсичност за развитието, включително малформации при клинично значима експозиция въз основа на mg/m² телесна повърхност. При зайци, чиито метаболизъм е по-близък до човешкия, ембриофетална смърт се наблюдава при 15 пъти по-висока доза (300 mg/kg/ден) в сравнение с при плъхове (20 mg/kg/ден).

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 IV 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 карциногенен риск при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Колоиден безводен силициев диоксид,
Магнезиев стеарат,



Талк,
Царевично нишесте,
Лактоза монохидрат.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветно PVC-алуминиево фолио. Една блистерна лента съдържа 25 таблетки.
Големина на опаковката: 50 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всеки неупотребен продукт или негоден материал трябва да се унищожава в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 9700342

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

