

**KORVITIN®****(CORVITIN®)**

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

05.07.13 № 574

Ресстраційне посвідчення № UA/8914/01/01

**ІНСТРУКЦІЯ**

для медичного застосування препарату

**Склад:** діюча речовина: корвітин, який є комплексом кверцетину з повідоном; 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г, що виготовляється за прописом: кверцетин (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 0,05 г, повідон з молекулярною масою 7100-11000 (у перерахуванні на безводну речовину) – 0,45 г; допоміжна речовина: натрію гідроксид.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ C05C X.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Комплексна терапія при гострому порушенні коронарного кровообігу та інфаркті міокарда. Комплексна терапія при декомпенсації хронічної серцевої недостатності. Комплексна терапія при гострому ішемічному порушенні мозкового кровообігу (ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки) та хронічних ішемічних захворюваннях головного мозку. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій.

**Противопоказання.** Індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія.

**Спосіб застосування та дози. Приготування розчину.** Розчин готують у два етапи: 1 етап – для первинного розчинення препарату 0,9 % розчин натрію хлориду у кількості 15 мл ввести шприцем у флакон з Корвітином®, флакон струшувати до повного розчинення ліофілізованого порошку. 2 етап – отриманий розчин перенести у емність із 0,9 % розчином натрію хлориду, загальний об'єм готового розчину – 50-100 мл залежно від показань. При необхідності введення 1 г Корвітину® первинно розчинений препарат з двох флаконів перенести у емність із 0,9 % розчином натрію хлориду, загальний об'єм готового розчину – 50-100 мл. Не змішувати з іншими розчинами та препаратами! Не застосовувати шприци та системи для внутрішньовенного введення, які застосовувалися перед цим для інших лікарських засобів. Корвітин® слід розводити безпосередньо перед введенням! Не рекомендовано застосовувати розчинник в об'ємі більше 100 мл, оскільки зі збільшенням об'єму розчинника зростає потенційний ризик зменшення стабільності приготованого розчину.

Схеми застосування Корвітину® у комплексній терапії

Показання	1 доба	2-3 доба	4-5 доба	з 6 по 10 добу включно
Гострий інфаркт міокарда (об'єм розчину на 1 введення – 50 мл; вводити протягом 15-20 хвилин)	1-е введення – 0,5 г після госпіталізації, 2-е введення – 0,5 г через 2 години, 3-є введення – 0,5 г через 12 годин після останнього введення	по 0,5 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин	0,5 г 1 раз на добу	-
Декомпенсація хронічної серцевої недостатності (об'єм розчину на 1 введення – 50-100 мл; вводити протягом 15-20 хвилин)	1-е введення – 1 г після госпіталізації, 2-є введення – 0,5 г через 12 годин	по 0,5 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин	0,5 г 1 раз на добу	-
Гострий ішемічний інсульт (об'єм розчину на 1 введення – 50-100 мл; вводити протягом 15-20 хвилин)	1-е введення – 0,5 г після госпіталізації, 2-є введення – 0,5 г через 2 години, 3-є введення – 0,5 г через 12 годин після останнього введення	по 0,5 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин	0,5 г 1 раз на добу	0,5 г 1 раз на добу
Реперфузійний синдром при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій (об'єм розчину на 1 введення – 100 мл; вводити протягом 15-20 хвилин)	1-є введення – 0,5 г за 10 хвилин до зняття затискача з аорти, 2-є введення – 0,5 г через 12 годин	по 0,5 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин	по 0,5 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин	-

**Побічні реакції.** При швидкому внутрішньовенному введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Також були відзначені побічні реакції: з боку центральної нервової системи: запаморочення, головний біль, заніміння язика, тремор, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; алергічні реакції, включаючи висипання, у тому числі уртикарні, свербіж, анафілактичний шок; інші: гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення.

**Передозування.** Випадки передозування Корвітином® не описані. Можливе посилення проявів побічних реакцій.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Застосовувати препарат у період вагітності не рекомендується. При необхідності застосування препарату на період лікування рекомендується припинити годування груддю.

**Діти.** Досвіду застосування препарату дітям немає.

**Особливості застосування.** Вводити внутрішньовенно краплинно. Препарат застосовується у комбінації з антиангінальними, протиаритмічними, антитромбоцитарними та фібринолітичними засобами. Корвітин® не можна одночасно вводити з іншими розчинами лікарських засобів!

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

Інформації щодо здатності Корвітину® впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не надходило.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** В комплексі з органічними нітратами Корвітин® може викликати артеріальну гіпотензію. Одночасне застосування препарату з фібринолітиками призводить до підвищення ефективності тромболітичної терапії. Не застосовувати як розчинник для препарату Корвітин® розчини глюкози, реополіглокіну та інші розчини. Препарат застосовується у комбінації з антиангінальними, протиаритмічними, антитромбоцитарними та фібринолітичними засобами. При застосуванні препарату: з препаратами кислоти аскорбінової спостерігається сумація ефектів; з нестероїдними протизапальними засобами посилюється протизапальна дія останніх при зниженні ульцерогенної дії; з дигоксином – підвищується максимальна концентрація у сироватці крові та загальна площа під кривою «концентрація-час» дигоксинолу; з циклоспорином – підвищується біодоступність та концентрація у крові циклоспоринолу; з паклітакселом – вплив на метаболізм останнього; з верапамілом – підвищується біодоступність останнього; з тамоксифеном – підвищується біодоступність, знижується метаболізм та виведення останнього.

**Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Кверцетин, що входить до складу препарату, має властивості модулятора активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаза, фосфогеназа, циклооксигеназа), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за клітинний біосинтез оксиду азоту, протеїназ. Інгібує дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC<sub>4</sub> і LTD<sub>4</sub>. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця. Препарат має також антиоксидантні та імуномодуючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксид аніона, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-8, препарат впливає на зменшення зони некротизованого міокарда та посилення репаративних процесів. Захисний механізм дії препарату пов'язаний також із запобіганням збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах і активації агрегації, з гальмуванням процесів тромбогенезу. Препарат відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію без помітних змін тонуусу судин, збільшуючи реактивність мікросудин. Корвітин® нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях, зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровообігу при ішемічному інсульті. **Фармакокінетика. Клінічні дослідження за участю здорових добровольців.** Терапевтична ефективність досліджуваного препарату Корвітин® обумовлена фармакологічними ефектами кверцетину (вільного, загального, кон'югованого) і його активних метаболітів (вільного, загального і кон'югованого ізорамнетину). Вільний кверцетин впродовж 20 хвилин після введення піддається кон'югації на 32,5 %. Ізорамнетин також піддається кон'югації на 70 % впродовж 25-30 хвилин. T<sub>max</sub> загального і вільного кверцетину – 0,25 години, T<sub>max</sub> вільного ізорамнетину – 0,27 години. T<sub>1/2</sub> вільного кверцетину становить 1,08 години, вільного ізорамнетину – 0,18 години, T<sub>1/2</sub> загального кверцетину, кон'югованого кверцетину, загального ізорамнетину, кон'югованого ізорамнетину і сумарної концентрації кверцетину і ізорамнетину значно вище (6,92; 6,90; 4,39; 4,40; 5,80 години). При цьому K<sub>el</sub> кверцетину і його метаболітів показує зворотню пропорційні значення. Найвищий показник C<sub>max</sub> зареєстрований у сумарній концентрації кверцетину та ізорамнетину і становить 3870,9 нг/мл, найнижчий показник C<sub>max</sub> спостерігався у вільного ізорамнетину (251,6 нг/мл). Після парентерального введення Корвітину® досліджуваний препарат виводився з сечею у вигляді кон'югатів кверцетину та ізорамнетину. Таким чином, ФК-параметрами препарату можна вважати такі:

C <sub>max</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (години)	AUC <sub>0-t</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	AUC <sub>0-t</sub> (%)	K <sub>el</sub>	T <sub>1/2</sub> (години)
3870,9	0,25	4136,8	4595,9	90,8	5,23	6,92

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** суха пориста маса від світло-жовтого до жовтого з зеленуватим відтінком кольору, гігроскопічна.

**Несумісність.** Не застосовувати як розчинник для препарату Корвітин® розчини глюкози, реополіглокіну. Як розчинник застосовується тільки 0,9 % розчин натрію хлориду. Препарат Корвітин® не можна одночасно вводити з іншими розчинами лікарських засобів.

**Термін придатності.** 2 роки. Розчин препарату зберігає стабільність при 25 °С при розведенні в 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду – 12 годин, в 100 мл – 6 годин.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження.** Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

**Дата останнього перегляду.** 05.07.13.


**ИНСТРУКЦИЯ**
**Регистрационное удостоверение № UA/8914/01/01**
**по медицинскому применению препарата**

**Состав:** действующее вещество: корвитин, являющийся комплексом кверцетина с повидоном; 1 флакон содержит корвитина, являющегося комплексом кверцетина с повидоном, 0,5 г, который готовится по прописи: кверцетин (в пересчете на 100 % сухое вещество) – 0,05 г, повидон с молекулярной массой 7100-11000 (в пересчете на безводное вещество) – 0,45 г; вспомогательное вещество: натрия гидроксид.

**Лекарственная форма.** Лиофилизат для раствора для инъекций.

**Фармакотерапевтическая группа.** Капилляростабилизирующие средства. Код АТС C05C X.

**Клинические характеристики.**

**Показания.** Комплексная терапия при остром нарушении коронарного кровообращения и инфаркте миокарда. Комплексная терапия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Комплексная терапия при остром ишемическом нарушении мозгового кровообращения (ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки) и хронических ишемических заболеваниях головного мозга. Лечение и профилактика реперфузионного синдрома при хирургическом лечении больных облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий.

**Противопоказания.** Индивидуальная чувствительность к кверцетину и/или к другим компонентам препарата; повышенная чувствительность к препаратам с Р-витаминной активностью; выраженная артериальная гипотензия.

**Способ применения и дозы. Приготовление раствора.** Раствор готовят в два этапа: 1 этап – для первичного разведения препарата 0,9 % раствор натрия хлорида в количестве 15 мл ввести шприцем во флакон с Корвитином®, флакон встряхивать до полного растворения лиофилизированного порошка. 2 этап – полученный раствор перенести в емкость с 0,9 % раствором натрия хлорида, общий объем готового раствора – 50-100 мл в зависимости от показаний. При необходимости введения 1 г Корвитина® первично разведенный препарат из двух флаконов перенести в емкость с 0,9 % раствором натрия хлорида, общий объем готового раствора – 50-100 мл. Не смешивать с другими растворами и препаратами! Не применять шприцы и системы для внутривенного введения, которые применялись до этого для других лекарственных средств. Корвитин® следует разводить непосредственно перед введением! Не рекомендуется применять растворитель в объеме более 100 мл, так как с увеличением объема растворителя возрастает потенциальный риск уменьшения стабильности приготовленного раствора.

Схемы применения Корвитина® в комплексной терапии

Показания	1 сутки	2-3 сутки	4-5 сутки	с 6 по 10 сутки включительно
Острый инфаркт миокарда (объем раствора на 1 введение – 50 мл; вводить в течение 15-20 минут)	1-е введение – 0,5 г после госпитализации, 2-е введение – 0,5 г через 2 часа, 3-е введение – 0,5 г через 12 часов после последнего введения	по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 часов	0,5 г 1 раз в сутки	-
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (объем раствора на 1 введение – 50-100 мл; вводить в течение 15-20 минут)	1-е введение – 1 г после госпитализации, 2-е введение – 0,5 г через 12 часов	по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 часов	0,5 г 1 раз в сутки	-
Острый ишемический инсульт (объем раствора на 1 введение – 50-100 мл; вводить в течение 15-20 минут)	1-е введение – 0,5 г после госпитализации, 2-е введение – 0,5 г через 2 часа, 3-е введение – 0,5 г через 12 часов после последнего введения	по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 часов	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки
Реперфузионный синдром при хирургическом лечении больных облитерирующим атеросклерозом брюшной аорты и периферических артерий (объем раствора на 1 введение – 100 мл; вводить в течение 15-20 минут)	1-е введение – 0,5 г за 10 минут до снятия зажима с аорты, 2-е введение – 0,5 г через 12 часов	по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 часов	по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 часов	-

**Побочные реакции.** При быстром внутривенном введении или в комбинации с органическими нитратами возможно возникновение временной умеренной артериальной гипотензии. Также были отмечены побочные реакции: со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, онемение языка, тремор, озноб, шум в ушах, возбуждение или общая слабость; аллергические реакции, включая высыпания, в том числе уртикарные, зуд, анафилактический шок; другие: гиперемия лица, боль за грудиной, затрудненное дыхание, изменения в месте введения.

**Передозировка.** Случаи передозировки Корвитином® не описаны. Возможно усиление проявлений побочных реакций.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Применять препарат в период беременности не рекомендуется. При необходимости применения препарата на период лечения рекомендуется прекратить кормления грудью.

**Дети.** Опыта применения препарата детям нет.

**Особенности применения.** Вводить внутривенно капельно. Препарат применяется в комбинации с антиангинальными, противоаритмическими, антитромбоцитарными и фибринолитическими средствами. Препарат Корвитин® нельзя одновременно вводить с другими растворами лекарственных средств!

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.** Информации относительно способности Корвитина® влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не поступало.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** В комплексе с органическими нитратами Корвитин® может вызывать артериальную гипотензию. Одновременное применение препарата с фибринолитиками приводит к повышению эффективности тромболитической терапии. Не применять как растворитель для препарата Корвитин® растворы глюкозы, реополиглокина и другие растворы. Препарат применяется в комбинации с антиангинальными, противоаритмическими, антитромбоцитарными и фибринолитическими средствами. При применении препарата: с препаратами аскорбиновой кислоты наблюдается суммация эффектов; с нестероидными противовоспалительными средствами усиливает противовоспалительное действие последних при снижении ulcerогенного действия; с дигоксином – повышается максимальная концентрация в сыворотке крови и общая площадь под кривой «концентрация-время» дигоксина; с циклоспорином – повышается биодоступность и концентрация в крови циклоспорина; с наклитаксолом – влияние на метаболизм последнего; с верапамилом – повышается биодоступность последнего; с тамоксифеном – повышается биодоступность, снижается метаболизм и выведение последнего.

**Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Кверцетин, входящий в состав препарата, имеет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за клеточный биосинтез оксида азота, протеиназ. Ингибирующее действие кверцетина на мембранотропные ферменты и, прежде всего, на 5-липоксигеназу сказывается на торможении синтеза лейкотриенов LTC<sub>4</sub> и LTB<sub>4</sub>. Наряду с этим кверцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражении сердца. Препарат проявляет также антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксид аниона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов и снижает уровень их активации. Тормозя продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-8, препарат влияет на уменьшение зоны некротизированного миокарда и на усиление репаративных процессов. Защитный механизм действия препарата связан также с предотвращением увеличения концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активации агрегации, с торможением процессов тромбогенеза. Препарат восстанавливает региональное кровообращение и микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудов, увеличивая реактивность микрососудов. Корвитин® нормализует церебральную гемодинамику при ишемических поражениях, уменьшает коэффициент асимметрии мозгового кровотока при ишемическом инсульте. **Фармакокинетика. Клинические исследования при участии здоровых добровольцев.** Терапевтическая эффективность изучаемого препарата Корвитин® обусловлена фармакологическими эффектами кверцетина (свободного, общего, конъюгированного) и его активных метаболитов (свободного, общего и конъюгированного изорамнетина). Свободный кверцетин в течение 20 минут после введения подвергается конъюгации на 32,5 %. Изорамнетин также подвергается конъюгации на 70 % в течение 25-30 минут. T<sub>max</sub> общего и свободного кверцетина – 0,25 часа, T<sub>max</sub> свободного изорамнетина – 0,27 часа. T<sub>1/2</sub> свободного кверцетина составляет 1,08 часа, свободного изорамнетина – 0,18 часа, T<sub>1/2</sub> общего кверцетина, конъюгированного кверцетина, общего изорамнетина, конъюгированного изорамнетина и суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина значительно выше (6,92; 6,90; 4,39; 4,40; 5,80 часа). При этом K<sub>el</sub> кверцетина и его метаболитов показывает обратно пропорциональные значения. Самый высокий показатель C<sub>max</sub> зарегистрирован в суммарной концентрации кверцетина и изорамнетина и составляет 3870,9 нг/мл, самый низкий показатель C<sub>max</sub> наблюдался у свободного изорамнетина (251,6 нг/мл). После парентерального введения Корвитина® исследуемый препарат выводился с мочой в виде конъюгатов кверцетина и изорамнетина.

Таким образом, ФК-параметрами препарата можно считать такие:

C <sub>max</sub> (нг/мл)	T <sub>max</sub> (часов)	AUC <sub>0-t</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	AUC <sub>0-t</sub> (%)	K <sub>el</sub>	T <sub>1/2</sub> (часов)
3870,9	0,25	4136,8	4595,9	90,8	5,23	6,92

**Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** сухая пористая масса от светло-желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета, гигроскопическая.

**Несовместимость.** Не применять как растворитель для препарата Корвитин® растворы глюкозы, реополиглокина. Как растворитель применяется только 0,9% раствор натрия хлорида. Препарат Корвитин® нельзя одновременно вводить с другими растворами лекарственных средств.

**Срок годности.** 2 года. Раствор препарата сохраняет стабильность при 25 °С при разведении в 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида – 12 часов, в 100 мл – 6 часов.

**Условия хранения.** В оригинальной упаковке при температуре не более 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 5 флаконов в кассете, по 1 кассете в пенале.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Боршаговский химико-фармацевтический завод».

**Местонахождение.** Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

**Дата последнего пересмотра.** 05.07.13.