

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### КОРВІТИН® (CORVITIN®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* корвітин, який є комплексом кверцетину з повідоном;

1 флакон містить корвітин, 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.

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

**Фармакотерапевтична група.** Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Кверцетин, що входить до складу препарату, має властивості модулятора активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за клітинний біосинтез оксиду азоту, протеїназ. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC<sub>4</sub> і LTB<sub>4</sub>. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженнях серця. Препарат має також антиоксидантні та імуномодулюючі 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 тону судин, збільшуючи реактивність мікросудин.

Корвітин® нормалізує церебральну гемодинаміку при ішемічних ураженнях, зменшує коефіцієнт асиметрії мозкового кровообігу при ішемічному інсульті.

##### *Клінічні дослідження*

Дослідження ефективності послідовного застосування лікарських засобів Корвітин та Квертин, як засобів патогенетичного лікування пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією COVID-19, на фоні базової терапії було проведено в рамках клінічного дослідження: «Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження з вивчення ефективності препарату Корвітин, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 0,5 г, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з наступним застосуванням препарату Квертин, таблетки жувальні по 40 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» у пацієнтів з пневмонією, асоційованою з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, на фоні базової терапії». В дослідженні взяли участь 200 дорослих пацієнтів обох статей.

За результатами дослідження було доведено переважаючу ефективність за головною змінною, яку визначали як час до нормалізації за більшістю з симптомів захворювання. Таким чином, додавання лікарських засобів Корвітин® та Квертин до засобів базової терапії зумовлює зростання рівня сатурації та прискорення одужання (на 2 доби) порівняно з контрольною групою. За рахунок мембраностабілізуючої, антиоксидантної та ендотелійпротекторної дії застосування препарату Корвітин з подальшим використанням препарату Квертин на фоні базової терапії сприяє стабілізації рівня D-димеру в крові хворих на пневмонію, яка асоційована з коронавірусною хворобою.

#### *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.  $T_{max}$  загального і вільного кверцетину – 0,25 години,  $T_{max}$  вільного ізорамнетину – 0,27 години.

$T_{1/2}$  вільного кверцетину становить 1,08 години, вільного ізорамнетину – 0,18 години,  $T_{1/2}$  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  $K_{el}$  кверцетину і його метаболітів показує обернено пропорційні значення. Найвищий показник  $C_{max}$  зареєстрований у сумарній концентрації кверцетину та ізорамнетину і становить 3870,9 нг/мл, найнижчий показник  $C_{max}$  спостерігався у вільного ізорамнетину (251,6 нг/мл). Після парентерального введення Корвітину® досліджуваній препарат виводився з сечею у вигляді кон'югатів кверцетину та ізорамнетину.

Таким чином, фармакокінетичними параметрами препарату можна вважати такі:

$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (годин)	$AUC_{0-t}$	$AUC_{0-\infty}$	$AUC_{0-t}$ (%)	$K_{el}$	$T_{1/2}$ (годин)
3870,9	0,25	4136,8	4595,9	90,87	5,23	6,92

#### **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.
- У складі комплексного лікування пневмонії, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих.

##### ***Протипоказання.***

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

##### ***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, реополіглюкіну 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» дигоксиноу;
- з *циклоспорином* – підвищується біодоступність та концентрація у крові циклоспорину;
- з *паклітакселом* – вплив на метаболізм останнього;
- з *верапамілом* – підвищується біодоступність останнього;
- з *тамоксифеном* – підвищується біодоступність, знижується метаболізм та виведення останнього.

### **Особливості застосування.**

Вводити внутрішньовенно краплинно.

Корвітин® не можна одночасно вводити з іншими розчинами лікарських засобів!

Препарат застосовується у комбінації з антиангінальними, протиаритмічними, антитромбоцитарними та фібринолітичними засобами.

При лікуванні хворих на пневмонію, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, Корвітин® застосовується у комбінації з препаратами базової терапії з наступним переходом на прийом лікарського засобу Квертин.

*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.

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

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

### **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 шприцом у флакон з Корвітином®, флакон струшувати до повного розчинення ліофілізованого порошку.

*2 етап* – отриманий розчин перенести у ємність 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 ємність 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

<b>Показання</b>	<b>1 доба</b>	<b>2-3 доба</b>	<b>4-5 доба</b>	<b>з 6 по 10 добу включно</b>
Гострий інфаркт міокарда (об'єм розчину на 1 введення – 50 мл; вводити протягом 15-20 хвилин)	1 введення – 0,5 г після госпіталізації, 2 введення – 0,5 г через 2 години, 3 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 введення – 1 г після госпіталізації, 2 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 введення – 0,5 г після госпіталізації, 2 введення – 0,5 г через 2 години, 3 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 введення – 0,5 г за 10 хвилин до зняття затискача з аорти, 2 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	-
Пневмонія, яка викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 (об'єм розчину на 1 введення – 50–100 мл; вводити протягом 15–20 хвилин)		по 0,5 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин	<u>4 доба:</u> по 0,5 г 2 рази на добу з інтервалом 12 годин; <u>5 доба:</u> 0,5 г 1 раз на добу	0,5 г 1 раз на добу*

\* - З подальшим переходом на застосування лікарського засобу Квертин за схемою.

*Діти.*

Досвіду застосування препарату дітям немає.

**Передозування.**

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

**Побічні реакції.**

При швидкому внутрішньовенному введенні або при застосуванні в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Також були відзначені побічні реакції:

- *нервова система*: запаморочення, головний біль, заніміння язика, тремор, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість, парестезія (відчуття поколювання) кінцівок;
- *імунна система, шкіра та підшкірна клітковина*: алергічні реакції, включаючи висипання, у тому числі уртикарні, свербіж, анафілактичний шок;
- *серцево-судинна система*: тахікардія, біль за грудиною, гіперемія обличчя;
- *інші*: утруднене дихання, задишка, нудота, блювання, гіпертермія, зміни у місці введення (гіперемія).

**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 у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не застосовувати як розчинник для препарату Корвітин® розчини глюкози, реополіглюкіну. Як розчинник застосовується тільки 0,9 % розчин натрію хлориду.

Препарат Корвітин® не можна одночасно вводити з іншими розчинами лікарських засобів.

**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 виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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