

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CAVINTON 5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 5 mg vinpocetínu.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna tableta obsahuje 140 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Vzhľad: biele ploché diskovité tablety s nápisom CAVINTON na jednej strane

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CAVINTON je indikovaný na liečbu následkov cirkulačných porúch centrálného nervového systému.

Používa sa na liečbu psychických a neurologických príznakov obehových porúch CNS (poruchy pamäti, afázia, apraxia, motorické poruchy, závraty, bolesti hlavy, atď.) Je indikovaný pri všetkých formách akútnej a chronickej insuficiencie mozgových ciev, ako napr. pri tranzitórnych ischemických príhodách, prechodných ischemických neurologických poruchách, progresívnom ikte, kompletnom ikte, pri postapoplektických stavoch, pri multiinfarktovej demencii, pri cerebrálnej artérioskleróze, pri posttraumatických stavoch, hypertenznej encefalopatii, vertebrobasilárnej insuficiencii, a.i.

V oftalmológii sa môže použiť na liečbu vaskulárnych porúch chorioidey a sietnice vyvolaných artériosklerózou alebo cievnym spazmom, na liečbu degenerácie makuly a sekundárneho glaukómu vyvolaného parciálnymi trombózami a cievnymi uzávermi.

V otológii je indikovaný na liečbu porúch sluchu vaskulárneho alebo toxického (iatrogénneho) pôvodu, senzorieurálnej straty sluchu, závratov labyrintového pôvodu vrátane Meniérovej choroby a tinnitu.

V gynekológii sa používa u žien s ťažkosťami v klimaktériu (návaly horúčavy, potenie, bolesti hlavy, závraty, a pod.)

Liek je určený pre dospelých a mladistvých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je trikrát denne 1-2 tablety, t.j. denná dávka je 15-30 mg.

Terapeutický účinok CAVINTONU sa zvyčajne dostaví o týždeň, maximálny terapeutický účinok však možno očakávať po 3 mesiacoch, pričom výraznejšie zlepšenie klinického stavu možno pozorovať o 6-12 mesiacov po začatí liečby.

Pediatrická populácia

Nie je dostatok údajov v súvislosti s používaním u detí a dojčiat.

Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie ukázali, že kinetika vinpocetínu sa nelíši u starších a mladých ľudí, dobre sa absorbuje a nedochádza ku kumulácii, možno ho podávať vo zvyčajných dávkach, dokonca aj keď sa jedná o dlhodobú liečbu.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Úprava dávkovania u pacientov s renálnym alebo hepatálnym ochorením nie je potrebná.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Tablety sa majú užívať po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita, dojčenie a použitie u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepčnú metódu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia

Nie je dostatok skúseností s používaním u detí.

Predĺženie QT intervalu

V prípade predĺženia QT intervalu alebo súčasného používania liekov, ktoré predlžujú QT interval, sa odporúča kontrola EKG.

Pomocná látka

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie vinpocetínu s inými liekmi dosiaľ nie sú známe.

Dosiaľ sa nepozorovali interakcie vinpocetínu s týmito súbežne podávanými liekmi: beta-blokátory (napr. chloranolol, pindolol), digoxín, acenokumarol, glibenklamid, imipramín, klopamid, alfa-metyldopa, hydrochlorotiazid.

Predpokladá sa, že môže zriedkavo zosilňovať účinky liekov, ktoré rozširujú cievy alebo znižujú krvný tlak.

Iba vo výnimočných a ojedinelých prípadoch bolo popísané zosilnenie hypotenzného účinku alfa-metyldopy vinpocetínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Používanie vinpocetínu počas gravidity a dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepčnú metódu, je kontraindikované.

Gravidita

Vinpocetín prechádza placentárnou bariérou; v placente a v plode však dosahuje nižšie koncentrácie ako v krvi matky. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane vývojových malformácií u potkanov (pozri časť 5.3). Po vysokých dávkach u zvierat nastalo v niekoľkých prípadoch placentárne krvácanie a abortus, pravdepodobne ako výsledok zvýšeného prekrvenia placenty.

Dojčenie

Vinpocetín sa vylučuje do materského mlieka. Koncentrácia rádioaktívne označeného vinpocetínu je 10-krát vyššia v materskom mlieku ako v krvi matky. Mliekom sa v priebehu 1 hodiny vylúči 0,25 % dávky podanej matke. Nakoľko sa vylučuje do materského mlieka a spoľahlivé údaje o jeho účinkoch na dojčatá nie sú k dispozícii, dojčiacim matkám sa nesmie liek podávať.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinok vinpocetínu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje sa nesledoval.

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sú vymenované nižšie podľa triedy orgánového systému a frekvencie podľa MedDRA klasifikácie

MedDRA (SOC)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$)
<i>Poruchy nervového systému</i>	Insomnia* Somnolencia* Závraty* Bolesť hlavy*
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Tachykardia** Extrasystoly**
<i>Poruchy ciev</i>	Kolísanie krvného tlaku*** Začervenanie
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Nevôľnosť Pyróza Sucho v ústach
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Alergická dermatitída
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Slabosť*
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme Depresia ST intervalu na elektrokardiograme

* Môžu sa vyskytnúť, ale môžu byť aj symptómami základného ochorenia.

**Ich vzťah k liečbe vinpocetínom je neistý kvôli ich spontánnemu výskytu.

***Hlavne zníženie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Na základe literárnych údajov je bezpečné aj dlhodobé podávanie 60 mg vinpocetínu denne. Žiaden významný nežiaduci účinok nebol popísaný ani po jednorazovom podaní 10-násobku dávky používanej v klinickej praxi (360 mg p.o.).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, iné psychostimulanciá a nootropiká
ATC kód: N06BX18

Mechanizmus účinku

Vinpocetín zlepšuje metabolizmus mozgu, zvyšuje spotrebu a utilizáciu glukózy a kyslíka mozgovým tkanivom, zlepšuje transport glukózy cez hematoencefalickú bariéru, zlepšuje toleranciu mozgových buniek voči hypoxii, presúva metabolizmus glukózy na energeticky výhodnejší aeróbný pochod. Zvyšuje koncentráciu ATP a pomer ATP/AMP v mozgu, zvyšuje koncentrácie cAMP a cGMP inhibíciou izoenzýmov fosfodiesteráz v rôznych tkanivách.

Vinpocetín inhibuje Ca^{2+} -kalmodulín-dependentný izoenzým cGMP-fosfodiesterázy, čo by mohlo zodpovedať za jeho selektívny účinok. Má inhibičný účinok na obsah Na^+ -závislý od koncentrácie. Zreteľné blokovanie Na^+ kanálov sa môže zúčastňovať na neuroprotektívnych a antikonvulzívnych účinkoch liečiva. Vinpocetín zvyšuje cerebrálny metabolizmus noradrenalinu a sérotonínu; stimuluje ascendentný noradrenergický systém, vykazuje antioxidačnú aktivitu; čo poukazuje na vinpocetín ako na cerebroprotektívnu zlúčeninu.

Vinpocetín zreteľne zlepšuje cerebrálnu mikrocirkuláciu; inhibuje agregáciu trombocytov, znižuje patologicky zvýšenú viskozitu krvi, zvyšuje deformabilitu erytrocytov a u erytrocytov inhibuje príjem adenosínu (táto látka je jedným z najdôležitejších regulátorov krvného prietoku); zvyšuje transport kyslíka do mozgového tkaniva redukciou kyslíkovej afinity erytrocytov.

Vinpocetín selektívne a intenzívne zvyšuje krvný prietok mozgom a cerebrálnu frakciu srdcového výdaja; znižuje cerebrálnu vaskulárnu rezistenciu bez ovplyvnenia systémovej cirkulácie (krvný tlak, srdcový výdaj, frekvencia srdca, periférna rezistencia); nevyvoláva „steal-effect“, naopak prednostne zlepšuje prísun krvi do poškodenej oblasti, kým cirkulácia v intaktnej oblasti zostáva nezmenená (inverzný „steal-effect“); ďalej zvyšuje vazodilatáciu vyvolanú hypoxiou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia, distribúcia a eliminácia vinpocetínu a jeho hlavného metabolitu, kyseliny apovinkamínovej, sa skúmala za použitia početných metód na potkanoch, psoch a ľuďoch.

Absorpcia

U potkanov sa vinpocetín dobre absorbuje po intraperitoneálnom alebo perorálnom podaní a z cirkulácie sa vylučuje relatívne rýchlo (v priebehu 48 hodín). 1 hodinu po perorálnom podaní sa dosiahne vrcholová koncentrácia.

Distribúcia

Po absorpcii vinpocetínu nasleduje rýchla distribúcia do tkanív, pričom na konci prvého 48-hodinového obdobia sa detekovateľné množstvá trícium označeného vinpocetínu zistili len v obličke a pečeni. Počas 24 hodín po perorálnom a intraperitoneálnom podaní sa zistila výrazne nižšia rádioaktivita po perorálnom podaní (4 % versus 20 %), spôsobená rozdielnou rýchlosťou absorpcie. Rádioaktivita sa týkala skoro výlučne iba plazmatických bielkovín.

Vinpocetín prechádza placentou a u potkanov počas laktácie sa vylučuje do mlieka. Rozdiely medzi publikovanými údajmi týkajúce sa pomeru transferovaného alebo vylúčeného množstva mohli vzniknúť odlišnou citlivosťou použitých testov alebo z dôvodu rozdielneho času meraní.

Biotransformácia

U potkanov sa vinpocetín pred vylúčením z organizmu dobre a úplne metabolizuje, pričom sa močom vylúči iba malé množstvo nezmenenej látky. Hlavným metabolitom, ktorý sa vylučuje močom, je kyselina apovinkamínová, ktorú produkujú plazmatické esterázy a predstavuje asi 75 % celkovej rádioaktivity nameranej v moči.

V žlči možno zistiť niekoľko ďalších metabolitov (hydroxyvinpocetín, hydroxyapovinkamínová kyselina, dihydroxy-vinpocetín-glycinát a ich konjugáty s glukuronidmi a/alebo sulfátmi).

Kyselina apovinkamínová, hlavný metabolit u potkanov aj ľudí, vykazuje určitú farmakologickú aktivitu (periférnu vazodilatáciu). Vinpocetín sa metabolizuje hlavne v pečeni, ale v plazme potkanov je možná aj ester-hydrolyza.

Eliminácia

U potkanov je vylučovanie vinpocetínu relatívne pomalé, pričom sa vinpocetín vylučuje hlavne stolicou. Zistilo sa, že väčšina fekálnej rádioaktivity pochádza zo žlče, a bola dokázaná prítomnosť enterohepatálneho obehu u potkanov s fistulou žlčovodu. Zistilo sa, že u ľudí sa vinpocetín vylučuje oveľa rýchlejšie ako u potkanov, a hlavne močom. U psov je biologická dostupnosť vinpocetínu $21,5 \pm 19,3$ % a polčas vylučovania po intravenóznom podaní $8,9 \pm 2,87$ hodín.

Na základe štúdií u ľudí sa zistilo, že vinpocetín sa ľahko absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Absolútna perorálna biologická dostupnosť vinpocetínu je 6,7 %, ktorá je určovaná prvostupňovým metabolizmom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity sa vykonali na myšiach, potkanoch a psoch (4-6). U psov sa nepodarilo stanoviť perorálnu LD₅₀, nakoľko po dávke 400 mg/kg dochádzalo k vracaniu.

Toxické symptómy (ataxia, tremor, zvýšenie svalového tonusu s následnými tonicko-klonickými kŕčmi, rigor, povrchné dýchanie a postupne sa prehlbujúci komatózny stav) sa vyskytovali v závislosti od dávky.

Spôsob podania	Zvierací druh	Pohlavie	LD ₅₀ (mg/kg)
perorálny	Myš CLFP	samček, samička	534
		samček	924
		samička	954
	Potkan WISTAR	samček, samička	503
		samček	1 567
		samička	1 682

Štúdie subchronickej toxicity vykonané na potkanoch

4-týždňová štúdia perorálnej toxicity

Potkaním samčekom (Charles River) – 10 v každej dávkovej skupine – sa podával počas 4 týždňov vinpocetín rozpustený v roztoku kyseliny askorbovej v dávke 25 a 100 mg/kg. Dávka kyseliny

askorbovej sa vypočítala tak, aby bola dvojnásobkom príslušnej dennej dávky vinpocetínu (50 a 200 mg/kg).

V skupine s vysokou dávkou sa nevyskytla žiadna mortalita alebo toxické symptómy, okrem salivácie. Prírastok telesnej hmotnosti zvierat nebol ovplyvnený. Nepozorovali sa zmeny v hematologických parametroch a biochemických parametroch séra a moču, ktoré mohli byť spôsobené toxickými účinkami. Pri nekropsii sa zistilo zväčšenie hmotnosti pečene a štítnej žľazy bez akýchkoľvek histopatologických zmien.

Určila sa hladina minimálneho toxického účinku: 100 mg/kg.

Štúdie chronickej toxicity na potkanoch a psoch

6-mesačná štúdia perorálnej toxicity na potkanoch

Vinpocetín sa podával perorálne (5 dní v týždni) potkanom rozdeleným do skupín po 10 zvierat (zvlášť samičky a samčeky) v dávkových skupinách s dávkami 25, 50 a 100 mg/kg.

Nevyskytla sa žiadna mortalita spôsobená toxickým účinkom liečiva. (9 zvierat uhynulo na následky paragastrického podania).

Prírastok telesnej hmotnosti nevykázal žiadne zmeny v súvislosti s dávkovaním. Nedošlo k ovplyvneniu erytropoézy, leukopoézy ani trombocytopenie.

Metabolizmus glukózy, funkcie pečene a obličiek boli normálne, hmotnosť orgánov bola podobná vo všetkých dávkových skupinách. Všetky ostatné zmeny nemali súvis s podávaním liečiva.

Určila sa hladina bez toxického účinku: 100 mg/kg.

6-mesačná štúdia perorálnej toxicity na psoch

Vinpocetín sa podával 6 dní v týždni psom (bigl) oboch pohlaví v dávkach 5 a 25 mg/kg počas 6 mesiacov.

Nevyskytla sa žiadna mortalita. Nepozorovali sa toxické symptómy. Vývoj zvierat bol normálny.

Vinpocetín neovplyvnil hematologické parametre a biochemické parametre séra a moču. Histopatologické výsledky neodhalili systémové toxické zmeny.

Štúdie reprodukcie

Fertilita

Vinpocetín v perorálnych dávkach 10 a 50 mg/kg neovplyvnil fertilitu samičiek a samčekov.

Teratogenita

Uskutočnilo sa niekoľko štúdií teratogenity na rôznych druhoch potkanov a králikoch, pričom sa zvieratám podával perorálne a intravenózne vinpocetín v dávkach 13,3-150 mg/kg. V štúdiách na potkanoch sa zistili niektoré skutočnosti indikujúce toxický účinok vinpocetínu: krvácanie z maternice, potrat a zvýšenie počtu odumretých plodov. Perorálne podávanie vinpocetínu potkanom počas gestácie spôsobilo vývojovú toxicitu vrátane malformácií pri klinicky významných expozíciách na základe mg/m² povrchu tela. U králikov, ktoré sú ako druh metabolicky podobnejšie človeku, sa embryo-fetálna letalita vyskytla pri 15-násobne vyššej dávke (300 mg/kg/deň vs 20 mg/kg/deň) ako u potkanov.

Peri- a postnatálna toxicita

Štúdie peri- a postnatálnej toxicity sa uskutočnili na potkanoch s perorálnymi dávkami 15, 45 a 135 mg/kg. V nízko dávkovej a stredne dávkovej skupine sa nepozorovali v pokročilej gravidite žiadne nežiaduce účinky na perineum. Vo vysoko dávkovej skupine s hladinou maternálnej toxicity a tiež aj maternálnej mortality uhynuli všetky plody a pozorovalo sa krvácanie z maternice. V najnižšej dávkovej skupine sa nepozorovali žiadne toxické účinky na živých potomkoch a žiadne zmeny v ich prírastkoch telesnej hmotnosti.

Karcinogenita

Štúdie perorálnej karcinogenity vinpocetínu sa vykonali na myšiach s dávkami 25, 200 a 1200 mg/kg, ktoré sa pridávali do stravy, pričom sa počítalo s množstvom prijatej potravy.

U zvierat sa nezistili žiadne signifikantné zmeny v incidencii prežitia a vzniku tumorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý
mastenec
monohydrát laktózy
kukuričný škrob

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15-25°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 tabliet v PVC/Al blistri a papierovej škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0496/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. augusta 1992
Dátum posledného predĺženia: 24. októbra 2002

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Júl 2021