

sp.zn. sukls67692/2022

a sukls145827/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CAVINTON FORTE, tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje vinpocetinum 10 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku:

bílé nebo téměř bílé ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo „10 mg“ a na druhé straně půlicí rýha.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba cerebrovaskulárních poruch různého původu: ischemická hypoperfuze, různé formy ischemických hypoperfuzních stavů, vaskulární demence.

Snížení psychických a neurologických následků poruchy prokrvení mozku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obvykle se užívá třikrát denně 5 - 10 mg (15-30 mg denně). Tablety se užívají vždy po jídle.

Nemocní s renálním nebo jaterním onemocněním mohou být léčeni obvyklými dávkami.

Podle dlouholetých klinických zkušeností s vinpocetinem nevzniká „rebound fenomén“ ani žádné riziko při náhlém vysazení.

Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy., Pacienti se vzácnými poruchami intolerance galaktosy, Lapp-laktázové deficiencie nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by neměli užívat tento přípravek (CAVINTON FORTE obsahuje 83 mg monohydrátu laktosy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se kontrolovat EKG u nemocných se syndromem prodloužení QT intervalu nebo při současné léčbě přípravky, které mohou prodloužení úseku QT vyvolat.

Není dostatek údajů o užívání přípravku u dětí.

Není dostatek údajů o podávání přípravku v těhotenství a při kojení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V průběhu klinických studií nebyla dosud pozorována interakce vinpocetinu s těmito současně podávanými přípravky: beta-blokátory (např. chloranolol, pindolol), kloпамid, glibenklamid, digoxin, acenokumarol nebo hydrochlorothiazid. Ve vzácných případech byla popsána potenciace hypotenzivního účinku alfametyldopy vinpocetinem, proto při takové kombinaci se doporučuje pravidelné sledování krevního tlaku.

I přes to, že údaje z klinických studií to neprokázaly, v zásadě se doporučuje opatrnost v případech, kdy se vinpocetin podává současně s léky působícími na CNS, s antiarytmiky a při antikoagulační léčbě.

Vinpocetin nemá vliv na dobu krvácení.

4.6 Těhotenství a kojení

Užívání vinpocetinu v těhotenství a u kojících matek je kontraindikováno.

Těhotenství: Vinpocetin prochází placentární bariérou, ale v placentě i v plodu dosahuje nižší koncentrace než v plazmě matky. Teratogenní nebo embryotoxický účinek nebyl pozorován. Po vysokých dávkách, ve zvířecích studiích, nastalo v některých případech placentární krvácení a abortus, pravděpodobně jako následek zvýšeného prokrvení placenty.

Kojení: Vinpocetin se vylučuje do mateřského mléka. Ve studiích s radioaktivně značeným vinpocetinem byla jeho hladina v mléku desetkrát vyšší než v krvi matky. Mlékem se v průběhu 1 hodiny vyloučí 0,25 % dávky podané matce. Z důvodu, že se vinpocetin vylučuje do mateřského mléka a spolehlivé údaje o vlivu na dítě nejsou dostupné, je jeho podávání kojícím matkám kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou dostupné údaje o účinku vinpocetinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků je popsána pomocí vyjadřování frekvence podle MedDRA.

Následující tabulka obsahuje profil bezpečnosti vinpocetinu v různých dávkách a formách podání (perorálně a intravenózně).

<u>Vyjadřování frekvence podle MedDRA)</u>	Časté >1/100, <1/10	Méně časté >1/1 000, <1/100	Vzácné >1/10 000, <1/1000	Velmi vzácné <1/10 000
Poruchy krve a lymfatického systému			Thrombocytopenie	
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie	
Oční poruchy			Hyphéma (krev v přední oční komoře před duhovkou)	
Psychiatrické poruchy		<i>Euforická nálada</i>	<i>Poruchy spánku Insomnie Agitovanost neklid</i>	
Poruchy nervového systému		<i>Bolest hlavy Závrať Somnolence</i>	<i>Porucha chuti- dysgeuzie Psychomotorická hyperaktivita</i>	
Srdeční poruchy			<i>Bradykardie Tachykardie Palpitace Extrasystoly Ischemie myokardu</i>	
Cévní poruchy		<i>Hypotenze</i>	<i>Hypertenze Návaly- zarudnutí</i>	

Gastrointestinální poruchy		<i>Nevolnost, Pocit sucha v ústech Abdominální diskomfort</i>	<i>Dyspepsie Bolest břicha Zácpa Průjem Zvracení</i>	
Poruchy kůže a podkoží			<i>Svědění Zvýšené pocení Kopřivka Vyrážka Erytém</i>	
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání		<i>Pocit tepla</i>	<i>Astenie</i>	
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		<i>Pokles krevního tlaku Zvýšení systolického tlaku Pokles diastolického tlaku Abnormální rychlost sedimentace červených krvinek</i>	<i>Snížení glykémie Zvýšení hladiny urey v krvi Zvýšení triglyceridů v krvi Zvýšení systolického krevního tlaku Zvýšení krevního tlaku ALT(alanin aminotrasferáza) zvýšená AST(aspartát aminotrasferáza) zvýšená Proloužení QT intervalu</i>	

4.9 Předávkování

Na základě literárních údajů je dlouhodobé podávání denní dávky 60 mg vinpocetinu bezpečné. Ani po jednorázovém podání 360 mg p.o. nebyl popsán žádný závažnější kardiovaskulární nebo jiný nežádoucí účinek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina : psychostimulans, nootropikum, vazodilatans

ATC skupina: N06BX18

Vinpocetin je látka s komplexním působením, zlepšuje metabolismus mozku a prokrvení i reologické vlastnosti krve.

Vinpocetin má *neuroprotektivní účinek*: Zmírňuje škodlivý účinek cytotoxické reakce vyvolané budivými aminokyselinami. Blokuje na napětí závislé Na⁺ a Ca²⁺ kanály i NMDA a AMPA receptory, zvyšuje neuroprotektivní účinek adenosinu.

Vinpocetin stimuluje metabolismus mozku: zvyšuje vstřebávání a spotřebu glukózy a kyslíku mozkovou tkání. Zlepšuje toleranci hypoxie mozkovými buňkami: zvyšuje transport glukózy - výlučného dodavatele energie pro mozek - přes hematoencefalickou bariéru; přesunuje metabolismus glukózy na energeticky výhodnější aerobní pochody; selektivně inhibuje Ca²⁺ kalmulin-dependentní enzym cGMP-fosfodiesterázu (PDE); zvyšuje i koncentrace cAMP a cGMP v mozku. Zvyšuje koncentrace ATP a poměr ATP/AMP. Zvyšuje cerebrální metabolismus noradrenalinu a serotoninu; stimuluje ascendentní noradrenergní systém; má antioxidační aktivitu; výsledkem všech těchto účinků je cerebroprotektivní účinek vinpocetinu.

Vinpocetin zlepšuje mozkovou mikrocirkulaci; inhibuje agregaci trombocytů, snižuje patologicky zvýšenou viskozitu krve, zvyšuje deformovatelnost erytrocytů a inhibuje příjem adenosinu erytrocyty; takže podporuje transport kyslíku do tkáně snížením afinity kyslíku k erytrocytům.

Vinpocetin selektivně zvyšuje krevní průtok mozem: zvyšuje cerebrální frakci srdečního výdeje; snižuje cerebrální vaskulární rezistenci bez ovlivnění systémové cirkulace (krevního tlaku, srdečního výdeje, tepové frekvence, celkové periferní rezistence); nevyvolává "steal effect". Navíc v průběhu podávání zlepšuje zásobení postižené (ale ne nekrotizované) ischemické oblasti sníženou perfuzí (obrácený "steal effect").

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Vinpocetin se rychle absorbuje; maximální plazmatické koncentrace se dosahuje za hodinu po perorálním podání. Primárně se vstřebává v proximální části zažívacího traktu. Při průchodu střevní stěnou se sloučenina nemetabolizuje.

Distribuce: V perorálních studiích, které proběhly u potkanů s radioizotopem značeným vinpocetinem, byla detekována nejvyšší koncentrace v játrech a v zažívacím traktu. Maximální tkáňová koncentrace byla naměřena po dvou až čtyřech hodinách po podání. Radioaktivita měřená v mozku nepřekročila koncentraci stanovenou v krvi.

U lidí: vazba na proteiny je 66%. Biologická dostupnost vinpocetinu je 7%. Distribuční objem je $246,7 \pm 88,5$ l/kg, což naznačuje významnou vazbu v tkáních. Vinpocetinová hodnota clearance ($66,7$ l/hod) překračuje plazmatickou hodnotu v játrech (50 l/hod), což naznačuje extrahepatální metabolismus.

Eliminace: Při opakovaném perorálním podání dávky 5 mg a 10 mg vinpocetin prokázal *lineární kinetiku*; ustálená plazmatická koncentrace byla $1,2 \pm 0,27$ ng/ml a $2,1 \pm 0,33$ ng/ml. *Eliminační poločas* u lidí je $4,83 \pm 1,29$ hodin. U studií provedených s radioaktivní látkou, bylo zjištěno, že hlavní cesta eliminace je močí a stolicí v poměru 60:40%. Převážná část radioaktivity byla u potkanů a psů biliárního původu, výrazná enterohepatální cirkulace nebyla potvrzena. Kyselina apovinkaminová se vylučuje ledvinami jednoduchou glomerulární filtrací a její eliminační poločas se mění v závislosti na dávce a způsobu podání vinpocetinu.

Metabolismus: Hlavním metabolitem vinpocetinu je kyselina apovinkaminová (AVA), která se tvoří u lidí ve 25 až 30%. Po perorálním podání plocha pod křivkou AVA je 2 x větší, než po i.v. podání, což ukazuje tvorbu AVA již v průběhu "first-pass" metabolismu (prvního průniku) vinpocetinu. Další identifikované metabolity jsou: hydroxyvinpocetin, hydroxy-AVA, dihydroxy-AVA-glycinát a jejich konjugáty s glukuronidy a/nebo sulfáty. U každého studovaného druhu bylo množství vinpocetinu vyloučeného v nezměněné formě pouze několik % z podané dávky.

Důležitou a významnou vlastností vinpocetinu je, že není nutná úprava dávky při jaterním a ledvinovém onemocnění, protože v důsledku jeho metabolismu se nekumuluje.

Změny farmakokinetických vlastností při zvláštních okolnostech (například věk, probíhající onemocnění):

Protože vinpocetin je indikován převážně k léčbě starších pacientů, u kterých změna kinetiky léků - snížení absorpce, změněná distribuce a metabolismus, snížené vylučování - je dobře známá, je důležité provádět kinetické studie v této věkové skupině, zejména při dlouhodobém podávání. Výsledky naznačují, že kinetika vinpocetinu u starších pacientů se výrazně neliší od kinetiky mladých pacientů, navíc se neprokázala ani akumulace. V případě poruchy jaterní a ledvinové funkce lze podat běžnou dávku, protože se ani u těchto pacientů vinpocetin nekumuluje, což umožňuje i dlouhodobou léčbu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Akutní toxicita: Studie akutní toxicity se provedly u myší, potkanů a psů. U psů nebyla p.o. LD₅₀ stanovena, protože po dávce 400 mg/kg u nich docházelo k emezi.

Subakutní toxicita: u potkanů i.v. podání 8 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 14 dnů nevyvolalo žádné toxické příznaky, u psů po i.v. podání v průběhu 28 dnů dávka 5 mg/kg tělesné hmotnosti také ne.

U vyšších než těchto dávek se pozorovalo slinění, zvýšená srdeční a dechová frekvence. Potkani po podání perorální cestou po dobu 28 dnů tolerovali i dávky 25 mg/kg tělesné hmotnosti.

Chronická toxicita: V průběhu studií dlouhodobé toxicity v trvání déle než 1 rok nebyly zjištěny žádné klinické ani laboratorní patologické odchylky; například u potkanů 6ti měsíčním perorálním podáváním dávky 100 mg/kg tělesné hmotnosti nebyl vyvolán žádný systémový toxický účinek. U psů se projevila snížená chuť k jídlu nebo zvracení až při perorální dávce 45 mg/kg tělesné hmotnosti. U psů při i.v. podání přípravku CAVINTON po dobu 90 dnů se nežádoucí klinické příznaky (snížená chuť, křeče, zvýšená srdeční a dechová frekvence) objevily až při dávce vyšší než 5 mg/kg tělesné hmotnosti, ale laboratorní hodnoty a histologické nálezy byly negativní.

Reprodukční studie: Na základě výsledků z těchto studií vinpocetin nepůsobí na fertilitu zvířecích samců a samic. Ani žádné teratogenní embryotoxické účinky nebyly zjištěny. V některých případech bylo pozorováno v průběhu podávání vysokých dávek placentární krvácení a aborty, pravděpodobně jako následek zvýšeného placentárního průtoku. U březích zvířat se zvyšoval toxický účinek vinpocetinu v průběhu i.v. podání. V peri- a postnatálních studiích toxicity nebyly nalezeny žádné toxické účinky v následující generaci.

Mutagenita: Na podkladě mnoha metod bylo prokázáno, že vinpocetin nemá mutagenní účinky.

Kancerogenita: Na základě výsledku dvouleté studie lze stanovit, že vinpocetin nemá kancerogenní riziko pro lidi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, mastek, monohydrát laktosy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný, bezbarvý blistr PVC/Al, krabička.

Upozornění:

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Rumunsko), je přípravek registrován pod názvem CAVINTON FORTE 10 mg

Text na blistru je v rumunštině. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

Velikost balení: 90 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Perorální podání.

Všechnen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș
Rumunsko

Souběžný dovozce, přebalil

Best Pharm a.s., Beranových 65, 199 02 Praha 9 - Letňany, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/365/07-C/PI/008/17

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2. 8. 2017 / 28. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 7. 2022