

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAVINTON Forte, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 10 mg winpocetyny (*Vinpocetinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 83 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie przewlekłej niewydolności krążenia mózgowego, w tym stany po udarze niedokrwinnym i otępienia naczyniopochodnego.
- Łagodzenie psychicznych i neurologicznych objawów niewydolności krążenia mózgowego.
- Leczenie przewlekłych zaburzeń krążenia w naczyniówce i siatkówce oka.
- Leczenie zaburzeń słuchu o podłożu naczyniowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Cavinton Forte stosuje się doustnie: 1 tabletkę (10 mg) trzy razy na dobę (30 mg).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci. Nie należy podawać produktu leczniczego dzieciom ze względu na brak wystarczających danych klinicznych w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować po posiłkach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży.
- Produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet w okresie karmienia piersią.
- Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci ze względu na brak wystarczających danych z badań klinicznych w tej grupie wiekowej.
- Ostra faza udaru krwotocznego.
- Ciężka choroba niedokrwienności serca.

- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się wykonywanie kontrolnych badań EKG u pacjentów z zespołem wydłużonego odcinka QT lub u osób jednocześnie przyjmujących leki, które powodują wydłużenie odcinka QT.

W przypadku pacjentów z nietolerancją laktozy należy wziąć pod uwagę, że każda tabletką 10 mg produktu leczniczego Cavinton Forte zawiera 83 mg laktozy.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji, gdy winpocetynę podawano jednocześnie z lekami beta-adrenolitycznymi takimi jak kloranolol, pindolol i klopamid, ani z glibenklamidem, digoksyną, acenokumarolem czy hydrochlorotiazidem. W pojedynczych przypadkach winpocetyna nasila hipotensyjne działanie α -metylodopy, dlatego podczas stosowania takiej terapii skojarzonej zaleca się systematyczną kontrolę ciśnienia krwi.

Należy zachować ostrożność podając winpocetynę jednocześnie z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, a także z lekami przeciwarytmicznymi i przeciwzakrzepowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie winpocetyny w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Ciąża

Winpocetyna przenika przez barierę łożyska, przy czym jej stężenie w łożysku i we krwi płodu jest mniejsze niż we krwi matki. Nie obserwowano teratogenicznego ani embriotoksycznego działania winpocetyny podawanej kobietom w ciąży. W badaniach na zwierzętach, które otrzymywały duże dawki winpocetyny, w niektórych przypadkach zaobserwowano krwawienie z łożyska a także poronienie, prawdopodobnie na skutek zwiększonego przepływu krwi przez łożysko.

Karmienie piersią

Winpocetyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania ze znakowaną winpocetyną wykazały, że radioaktywność w mleku była dziesięciokrotnie wyższa niż we krwi.

W ciągu 1 godziny 0,25% podanej dawki winpocetyny przenika do mleka. Stosowanie u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane, ponieważ winpocetyna przenika do mleka kobiecego i brak jest wiarygodnych danych dotyczących jej wpływu na niemowlęta karmione piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu winpocetyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione poniżej działania niepożądane pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, określoną w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko (0,07 %): leukopenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często (0,9%): zaburzenia snu (bezsenność, senność), zawroty i bóle głowy, osłabienie. Objawy te mogą być związane z chorobą podstawową.

Zaburzenia serca

Niezbyt często (0,1%): obniżenie odcinka ST, wydłużenie odcinka QT, częstoskurcz i dodatkowy skurcz serca. Objawy te występowały samoistnie i dlatego nie jest pewne, czy powodem wystąpienia tych objawów było zastosowanie produktu leczniczego Cavinton Forte.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często (0,8 %): zmiany ciśnienia krwi (głównie obniżenie ciśnienia krwi), uderzenia krwi do głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często (0,6 %): nudności, zgaga i suchość w jamie ustnej.

Rzadko: bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często (0,52 %): zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często (0,2 %): alergiczne odczyny skórne.

4.9 Przedawkowanie

Długotrwałe podawanie winpocetyny w dawce dobowej 60 mg jest bezpieczne. Nawet jednorazowe doustne przyjęcie dawki 360 mg winpocetyny, czyli 6-krotnie większej dawki od dawki zalecanej w praktyce klinicznej nie spowodowało wystąpienia działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychostymulujące i nootropowe; inne.

Kod ATC: N06 BX 18

Winpocetyna jest związkiem o złożonym mechanizmie działania, wpływającym korzystnie na metabolizm mózgowy i przepływ krwi w mózgu, oraz na właściwości reologiczne krwi.

Winpocetyna działa osłonowo na tkankę nerwową: łagodzi szkodliwy wpływ reakcji cytotoksycznych wywołanych przez aminokwasy. Winpocetyna zależnie od stężenia blokuje kanały sodowe (Na^+) i wapniowe (Ca^{2+}) oraz hamuje działanie receptorów NMDA i AMPA.

Blokowanie kanału sodowego może mieć związek z działaniem neuroprotekcyjnym i przeciwdrgawkowym. Winpocetyna nasila neuroprotekcyjne działanie adenozyliny.

Winpocetyna pobudza metabolizm mózgowy: zwiększa zużycie glukozy i tlenu przez tkankę mózgową, zwiększa tolerancję komórek mózgu na hipoksję (niedotlenienie), zwiększa transport glukozy (wyłączne źródła energii dla mózgu) przez barierę krew-mózg, zmienia metabolizm glukozy na bardziej korzystny tlenowy szlak przemian energetycznych, wybiórczo hamuje działanie izoenzymu fosfodiesterazy cGMP-PDE zależnego od kompleksu Ca^{2+} - kalmodulina, w wyniku czego zwiększa się stężenie cAMP i cGMP w mózgu i następuje zwiotczenie mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Winpocetyna zwiększa stężenie ATP (adenozytrifosforan) i stosunek ATP/AMP (adenozytrifosforanu do adenozyno-5'-monofosforanu) w mózgu, inicjuje intensywny metabolizm tlenowy glukozy w mózgu, zwiększa metabolizm noradrenaliny i serotoniny w mózgu, pobudza układ noradrenergiczny i wykazuje działanie przeciwutleniające. W rezultacie wywiera ochraniający wpływ na mózg.

Winpocetyna poprawia mikrokrażenie mózgu: hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza patologicznie zwiększoną lepkość krwi, zwiększa zdolność erytrocytów do odkształcania oraz hamuje wychwyt adenozyiny (która jest jednym z najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi) przez erytrocyty, przez co zwiększa ochronne działanie adenozyiny na układ nerwowy. Ułatwia także transport tlenu do tkanki mózgowej poprzez zmniejszenie powinowactwa tlenu do erytrocytów.

Winpocetyna selektywnie zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowe: zwiększa frakcję mózgową pojemności minutowej serca, zmniejsza opór naczyń mózgowych nie zmieniając parametrów krążenia układowego (ciśnienie krwi, pojemność minutowa serca, tętno, całkowity opór obwodowy). Winpocetyna nie wywołuje tzw. efektu podkradania, a nawet przeciwnie, zwiększa perfuzję obszarów o zaburzonym ukrwieniu, nie wywołując zmian w miejscach o prawidłowym przepływie krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Winpocetyna jest szybko wchłaniana i po doustnym podaniu osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1 godzinie. Winpocetyna wchłaniana jest przede wszystkim w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

w badaniach z zastosowaniem winpocetyny znakowanej radioaktywnie, którą podawano doustnie szczurom, najwyższe stężenia oznaczano w wątrobie i przewodzie pokarmowym. Maksymalne stężenie w tkankach oznaczono po 2-4 godzinach od podania winpocetyny. Stężenie substancji radioaktywnej w mózgu nie przekraczało wartości oznaczanych we krwi.

U ludzi: wiązanie z białkami wynosi 66%. Całkowita dostępność biologiczna po doustnym podaniu winpocetyny wynosi 7%. Objętość dystrybucji wynosi $246,7 \pm 88,5$ l, co wskazuje na znaczne wiązanie z tkankami. Klirens winpocetyny ($66,7$ l/godz.) jest wyższy niż klirens wątrobowy (50 l/godz.), co świadczy o pozawątrobowym metabolizmie leku.

Metabolizm

Głównym metabolitem winpocetyny jest kwas apowinkaminowy (AVA), który u ludzi stanowi 25-30% metabolitów. Po podaniu doustnym pole po krzywą AVA jest dwukrotnie większe niż po podaniu dożylnym, co świadczy o tworzeniu się AVA podczas efektu pierwszego przejścia winpocetyny. Pozostałymi metabolitami winpocetyny są: hydroksywinpocetyna, hydroksy-AVA, dihydroksy-AVA-glicynian i ich połączenia z glukuronianami i (lub) siarczanami.

U każdego z badanych gatunków zwierząt, ilość winpocetyny wydalonej w postaci niezmienionej wynosiła zaledwie kilka procent podanej dawki.

Eliminacja

Podczas wielokrotnego podawania doustnej dawki 5 mg i 10 mg winpocetyny, zaobserwowano, że jej stężenia w osoczu w stanie równowagi wynosiły odpowiednio $1,2 \pm 0,27$ ng/ml oraz $2,1 \pm 0,33$ ng/ml, co wskazuje na liniową farmakokinetykę winpocetyny. Okres półtrwania winpocetyny u ludzi wynosi $4,83 \pm 1,29$ godz. W badaniach ze związkiem znakowanym radioaktywnie stwierdzono, że wydalany jest głównie z moczem (60%) oraz z kałem (40%). U szczurów i psów większość znakowanej radioaktywnie dawki pochodziła z dróg żółciowych, jednak nie potwierdzono znacznego stężenia w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Kwas apowinkaminowy jest wydalany przez nerki drogą prostego przesączania kłębkowego, jego okres półtrwania zmienia się w zależności od dawki i drogi podania winpocetyny.

Zmiany właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z chorobami współistniejącymi.

Winpocetyna jest wskazana do stosowania głównie u osób w podeszłym wieku, u których obserwuje się zmiany właściwości farmakokinetycznych (zmniejszone wchłanianie, zmiany w dystrybucji i metabolizmie, zmniejszone wydalenie produktu leczniczego). Przeprowadzono badania kinetyki w tej grupie wiekowej, które wykazały, że właściwości farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku nie różnią się w sposób istotny od właściwości u pacjentów młodszych oraz że nie dochodzi do kumulacji.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ponieważ nawet w tych przypadkach winpocetyna nie kumuluje się nawet podczas długotrwałego stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra: badania toksyczności ostrej winpocetyny przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Nie udało się ustalić doustnej dawki LD₅₀ u psów, ponieważ zwierzęta nie tolerowały dawki większej niż 400 mg/kg mc. (wymioty).

Toksyczność podostra: u szczurów po dożylnym podawaniu dawek do 8 mg/kg masy ciała przez 14 dni nie obserwowano toksycznych objawów produktu leczniczego, podobnie jak u psów, które otrzymywały dożylną dawkę do 5 mg/kg masy ciała przez 28 dni. Po podaniu większych dawek zaobserwowano wzmożone ślinienie, zwiększoną częstość akcji serca oraz przyspieszony oddech. Podczas podawania doustnego przez 28 dni, szczury tolerowały dawki do 25 mg/kg masy ciała.

Toksyczność przewlekła: w badaniach toksyczności przewlekłej trwających ponad rok, nie obserwowano żadnych patologicznych zmian w stanie klinicznym zwierząt i w badaniach laboratoryjnych, np. u szczurów przyjmujących doustnie produkt leczniczy w dawce 100 mg/kg masy ciała przez 6 miesięcy nie obserwowano układowych działań toksycznych. U psów stwierdzono obniżone łaknienie i wymioty po dawkach ponad 45 mg/kg mc.

Po dożylnym podawaniu ponad 5 mg/kg mc. przez 90 dni obserwowano u psów działania niepożądane takie jak zmniejszony apetyt, drgawki, przyspieszone tętno i przyspieszony oddech, przy braku zmian wyników badań laboratoryjnych i histologicznych.

Wpływ na płodność: wyniki badań wskazują, że winpocetyna nie wywiera szkodliwego wpływu na płodność samców i samic badanych gatunków zwierząt. Nie stwierdzono działania teratogennego ani embriotoksycznego winpocetyny. W niektórych przypadkach, podczas podawania dużych dawek winpocetyny, obserwowano krwawienie z łożyska i poronienia, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego przepływu krwi przez łożysko.

U ciężarnych samic toksyczne działanie winpocetyny zwiększało się podczas podawania drogą dożylną. Badania nad toksycznością okołoporodową i poporodową winpocetyny nie wykazały toksycznego wpływu na kolejne pokolenie.

Mutagenność: kilkoma metodami stwierdzono, że winpocetyna nie wywiera działania mutagennego.

Rakotwórczość: wyniki badań trwających dwa lata wskazywały brak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Talk
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

30 szt.

90 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapeszt, Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10289

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO