

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAVINTON Forte, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 10 mg winpocetyny (*Vinpocetinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 83 mg w jednej tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Płaskie tabletki w kształcie dysku, ze ściętymi krawędziami, białe lub prawie białe, o średnicy około 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „10 mg” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie przewlekłej niewydolności krążenia mózgowego, w tym stany po udarze niedokrwinnym i otępieniu 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

Stosuje się 1 tabletkę (10 mg) trzy razy na dobę (30 mg).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u dzieci ze względu na brak wystarczających danych klinicznych dla tej grupy wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki należy przyjmować po posiłkach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Cięża.
- Karmienie piersią.
- Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.
- Stosowanie u dzieci ze względu na brak wystarczających danych z badań klinicznych dla tej grupy wiekowej.
- Ostra faza udaru krwotocznego.
- Ciężka choroba niedokrwienna serca.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wydłużenie odstępu QT

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy Cavinton Forte zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy 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 przeciwwarytmicznymi i przeciwzakrzepowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie winpocetyny jest przeciwwskazane w okresie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Ciąża

Winpocetyna przenika przez barierę łożyska, przy czym jej stężenie w łożysku i we krwi płodu jest mniejsze niż we krwi matki. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność rozrodczą, w tym wady rozwojowe u szczurów (patrz punkt 5.3).

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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość → Klasyfikacja układów i narządów ↓	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia snu (bezsenna, senność), zawroty i bóle głowy, osłabienie. Objawy te mogą być związane z chorobą podstawową.	
Zaburzenia serca	Obniżenie odcinka ST, wydłużenie odstępu 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	Zmiany ciśnienia krwi (głównie obniżenie ciśnienia krwi), uderzenia krwi do głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zgaga i suchość w jamie ustnej	Bóle brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Alergiczne odczyny skórne	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Faks: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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: Psychoanaleptyki, inne leki psychostymulujące i nootropowe; inne, kod ATC: N06BX18

Mechanizm działania

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 neuroprotekcijnym i przeciwdrgawkowym. Winpocetyna nasila neuroprotekcyjne działanie adenozyyny.

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 (adenozotryfosforan) i stosunek ATP/AMP (adenozotryfosforanu do adenozyino-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 wychwyty adenozyyny (która jest jednym z najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi) przez erytrocyty, przez co zwiększa ochronne działanie adenozyyny 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: hydroksywincetyna, hydroksy-AVA, dihydroksy-AVA-glicynian i ich połączenia z glukuronianami i (lub) siarczanami.

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

Eliminacja

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.

Liniowość lub nieliniowość

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.

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 wydalanie 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.

Podanie doustne winpocetyny szczurom w czasie ciąży spowodowało deformacje, w tym wady rozwojowe, w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie w oparciu o mg/m² powierzchni ciała. U królików, gatunku bardziej zbliżonego metabolicznie do człowieka, śmiertelność zarodkowo-płodowa wystąpiła przy 15-krotnie wyższym poziomie dawki (300 mg/kg/dobę w porównaniu z 20 mg/kg/dobę) niż u szczurów.

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.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2021-05-26