

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CAVINTON, tablety

CAVINTON FORTE, tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CAVINTON: Jedna tableta obsahuje vinpocetinum 5 mg.

CAVINTON FORTE: Jedna tableta obsahuje vinpocetinum 10 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku:

*CAVINTON*: bílé, ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně vyraženo „CAVINTON“.

*CAVINTON FORTE*: 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, glukoso-galaktosové malabsorpce nebo s Lappovým deficitem laktázy by neměli užívat tento přípravek (CAVINTON obsahuje 140 mg monohydrátu laktosy a 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), klopamid, 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 placentární krvácení a abortus v některých případech, 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, jeho podávání kojícím matkám je 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 A b d o m i n á l n í 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 dlouhodobé podávání denní dávky 60 mg vinpocetinu je 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  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  kalmodulin-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 noradrenergický systém; má antioxidační aktivitu; jako 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 mozkem*: 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 (50l/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 biliárního původu u potkanů a psů, 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 množství vinpocetinu vyloučeného v nezměněné formě bylo 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 myši, potkanů a psů. U psů nebyla p.o. LD<sub>50</sub> 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 45mg/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 v průběhu podávání vysokých dávek, bylo pozorováno placentární krvácení a aborty, pravděpodobně jako následek zvýšeného placentárního průtoku. U březích zvířat toxický účinek vinpocetinu se zvyšoval v průběhu i.v. podání. V peri- a postnatálních studiích toxicity žádné toxické účinky nebyly nalezeny 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 roků.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

CAVINTON: Uchovávejte při teplotě 15-25°C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Průhledný, bezbarvý blistr PVC/Al, krabička.

Velikost balení:

CAVINTON: 50 tablet

CAVINTON FORTE: 30 a 90 tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Perorální podání.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

CAVINTON: 83/496/92-S/C

CAVINTON FORTE: 83/365/07-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

CAVINTON: 21.08.1992/11.2. 2009

CAVINTON FORTE: 13.6.2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11.2.2009