

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cavinton, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka 2 ml zawiera 10 mg winpocetyny (*Vinpocetinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna ampułka o pojemności 2 ml zawiera 160 mg sorbitolu (E 420), 20 mg alkoholu benzylowego i 2 mg sodu pirosiarczynu (E 223).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Bezbarwny do lekko zielonkawego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie ostrych stanów niedokrwienia mózgu: napadowego, przemijającego niedokrwienia (ang. *transient ischaemic attack*, TIA) i udaru niedokrwinnego oraz stanów po udarze, gdy konieczne jest leczenie parenteralne.
- Leczenie przewlekłych zaburzeń krążenia w naczyniówce i siatkówce oka (np. zakrzepicy, niedrożności środkowej tętnicy lub żyły siatkówki).
- Leczenie starczego przytępienia słuchu pochodzenia naczyniowego lub spowodowanego toksycznym wpływem leków, innych rodzajów starczego przytępienia słuchu (samoistnego, w wyniku działania hałasu), choroby Meniere'a i szumów usznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

We wlewie kroplowym początkowa dawka dobową wynosi zazwyczaj 20 mg (2 ampułki) rozcieńczone w 500 ml roztworu do wlewów. Dawkę można zwiększyć do 1 mg/kg mc. na dobę, w ciągu 2-3 dni, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta.

Przeciętny czas trwania leczenia wynosi 10-14 dni, a zazwyczaj stosowana dawka dobową dla pacjenta o masie ciała 70 kg wynosi 50 mg/dobę (5 ampulek w 500 ml roztworu do wlewów).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek.

Po zakończeniu terapii doustnej, zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Cavinton w postaci doustnej, w dawce 3 razy na dobę 1 tabletka produktu leczniczego Cavinton Forte (tabletki 10 mg) lub 3 razy na dobę 2 tabletki produktu leczniczego Cavinton (tabletki 5 mg).

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 dla tej grupy wiekowej.

Sposób podawania

Produkt leczniczy *należy podawać wyłącznie w powolnym wlewie kroplowym!* (szybkość wlewu nie powinna przekraczać maks. 80 kropli/minutę).

Nie podawać produktu leczniczego we wstrzyknięciu domięśniowym.

Nie podawać dożylnie nierozcieńczonego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Cavinton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, można rozcieńczać fizjologicznymi płynami infuzyjnymi zawierającymi chlorek sodu lub glukozę. Roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 3 godzin od przygotowania.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciąża;
- okres karmienia piersią;
- stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych;
- 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 niedokrwienna serca;
- ciężkie zaburzenia rytmu serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U osób z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, pacjentów przyjmujących leki przeciwaritmiczne oraz u chorych z niemiaryowością i zespołem wydłużonego odcinka QT lek można stosować po uważnym rozważeniu korzyści względem możliwego ryzyka terapii.

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 160 mg sorbitolu w każdej ampułce. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami z dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

Produkt leczniczy zawiera 20 mg alkoholu benzylowego w każdej ampułce. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Duże objętości alkoholu benzylowego z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna) należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Produkt leczniczy zawiera 2 mg pirosiarczynu sodu w każdej ampułce. Pirosiarczyn sodu może rzadko powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 przeciwararytmicznymi 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>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>	<i>Rzadko</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu (bezsenność)	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy, senność	
Zaburzenia serca		Dodatkowy skurcz serca, częstoskurcz	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia krwi do głowy, zapalenie		

	żył, zmiany ciśnienia krwi (głównie obniżenie ciśnienia krwi)		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, zgaga, suchość w jamie ustnej	Bóle brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nadmierne pocenie się, alergiczne odczyny skórne	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Oslabienie	
Badania diagnostyczne		Wydłużenie odcinka QT, obniżenie odcinka ST, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	

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

Fax: +48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podanie winpocetyny w dawce 1 mg/kg mc. jest bezpieczne. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawek większych niż 1 mg/kg mc. i dlatego należy unikać podawania pacjentom takich dawek.

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 neuroprotektynym i przeciwdrgawkowym. Winpocetyna nasila również neuroprotektynne 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 (adenozynotrifosforanu) i stosunek ATP/AMP (adenozynotrifosforanu do adenozy-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 adenozy-5' (która jest jednym z najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi) przez erytrocyty, przez co zwiększa ochronne działanie adenozy-5' 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.

Po podaniu dożylnym (0,1-1 mg/kg mc.) winpocetyna zwiększa przepływ krwi w tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy kręgosłupowej, zmniejsza opór naczyniowy. Nasilenie przepływu krwi dotyczy głównie naczyń zwężonych. Zwiększanie dawki przedłuża czas działania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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%. 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 wydalanej 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 związkami znakowanymi 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 wydalanie produktu leczniczego). Przeprowadzono badania kinetyki winpocetyny 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

Toksykologia

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 mc. przez 14 dni nie obserwowano toksycznych objawów produktu leczniczego, podobnie jak u psów, które otrzymywały dożylną dawkę do 5 mg/kg mc. 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 mc.

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej trwających ponad rok nie obserwowano patologicznych zmian dotyczących stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych, np. u szczurów przyjmujących doustnie produkt leczniczy w dawce 100 mg/kg mc. 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 wskazały brak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas askorbowy
Sodu pirosiarczyn (E 223)
Kwas winowy
Alkohol benzylowy
Sorbitol (E 420)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest chemicznie niezgodny z heparyną, dlatego nie należy mieszać tych produktów leczniczych w tej samej strzykawce. Można jednak stosować jednocześnie leczenie produktami przeciwzakrzepowymi.

Ze względu na niezgodność produktu leczniczego Cavinton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, z roztworami do wlewów zawierającymi aminokwasy, nie należy mieszać tych produktów leczniczych.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 3 godzin od przygotowania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z oranżowego szkła w tekturowym pudełku.

10 ampulek po 2 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt, Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2967

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.03.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**