REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAVINTON 10 mg/2 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă a 2 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine vinpocetină 10 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut: Fiecare fiolă a 2 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine metabisulfit de sodiu (E 223) 2,00 mg, alcool benzilic 20 mg şi sorbitol (E 420) 160,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Soluţie incoloră până la slab verzuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Neurologie: Pentru tratamentul diferitelor forme de tulburări circulatorii cerebrale: stări post-accident vascular cerebral, demenţă vasculară, arterioscleroză cerebrală, encefalopatie post-traumatică sau hipertensivă, insuficienţă vertebrobazilară. Ameliorarea simptomelor psihice şi neurologice datorate tulburărilor circulatorii cerebrale.
Oftalmologie: În tratamentul tulburărilor vasculare cronice ale coroidei şi retinei.
ORL: În tratamentul presbiacuziei de percepţie, bolii Menière şi tinitusului.

4.2 Doze şi mod de administrare

Se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, după diluare în diferite soluţii perfuzabile saline sau glucozate. Doza maximă este de 1 mg vinpocetină/kg şi zi. La pacienţii cu afecţiuni renale nu este necesară reducerea dozei.
Nu se injectează intravenos direct (în bolus) sau intramuscular.

4.3 Contraindicaţii

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1
- faza acută a hemoragiei cerebrale
- ischemie coronariană severă
- aritmii severe
- sarcină, alăptare şi femei cu potenţial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Se recomandă controlul ECG în cazul sindromului de QT alungit sau în cazul tratamentului concomitent cu medicamente ce produc alungirea intervalului QT.

Se utilizează exclusiv în cabinete de consultaţii sau în spitale.

Cavinton în soluţie este incompatibil cu heparina; soluţiile nu se amestecă.

Excipient
Acest medicament conţine metabisulfit de sodiu, care poate provoca rar reacţii de hipersensibilitate grave şi bronhospasm.
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu".

Acest medicament conţine sorbitol 160 mg în fiecare fiolă. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conţinând fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare.
Pacienţii cu intoleranţă la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament decât dacă este imperios necesar. O anamneză detaliată privind simptomele de intoleranţă
ereditară la fructoză trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Acest medicament conţine alcool benzilic 20 mg în fiecare fiolă. Alcoolul benzilic poate cauza reacţii alergice. Volumele mari trebuie utilizate cu prudenţă şi doar dacă este absolut necesar, în special la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi insuficienţă renală, din cauza riscului de acumulare şi toxicitate (acidoză metabolică).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

În timpul studiilor clinice, atunci când vinpocetina a fost administrată în asociere cu beta-blocante precum cloranolol sau pindolol, cu clopamidă, glibenclamidă, digoxină, acenocumarol sau hidroclorotiazidă, nu au fost observate interacţiuni. În cazuri rare, a fost raportat un efect uşor adjuvant la administrarea concomitentă de alfa-metildopa şi vinpocetină; de aceea în cazul acestei asocieri medicamentoase se recomandă controlul periodic al tensiunii arteriale.
Deşi în cadrul studiilor clinice nu s-au obţinut date relevante, se recomandă precauţie în cazul administrării asociate de vinpocetină şi medicamente cu acţiune asupra sistemului nervos central, precum şi în cazul tratamentului simultan cu antiaritmice şi anticoagulante.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Este contraindicată administrarea vinpocetinei în timpul sarcinii, alăptării şi la femei cu potenţial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile.

Sarcina
Vinpocetina traversează bariera placentară, dar atinge concentraţii placentare şi fetale mai mici decât în sângele matern.
Studiile pe animale au evidenţiat toxicitatea asupra funcţiei de reproducere, inclusiv dezvoltarea malformaţiilor la şobolani (vezi pct. 5.3).
În studiile la animale în care s-au administrat doze mari de vinpocetină au apărut în câteva cazuri sângerare placentară şi avort, probabil ca rezultat al fluxului sanguin placentar crescut.

Alăptarea
La om, vinpocetina este excretată în laptele matern. În studiile cu vinpocetină marcată, radioactivitatea a fost de zece ori mai crescută în laptele decât în sângele mamei. Cantitatea excretată în lapte într-o oră este 0,25% din doză. Deoarece vinpocetina este secretată în laptele matern şi nu sunt disponibile date certe referitoare la efectul acesteia la sugari, trebuie evitată administrarea sa la mamele care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu sunt disponibile date referitoare la vreun efect asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Tulburări cardiace (0,1%): subdenivelare a ST, alungire a QT, tahicardie şi extrasistole. Relaţia între acestea şi tratamentul cu *Cavinton* este incertă datorită apariţiei lor spontane.
Tulburări vasculare (0,8%): modificare (în principal scădere) a tensiunii arteriale, înroşire a feţei.
Tulburări ale sistemului nervos (0,9%): tulburări ale somnului (insomnie, somnolenţă), ameţeli, cefalee, astenie fizică, dar acestea pot fi simptome ale bolii de bază.
Tulburări gastro-intestinale (0,6%): greaţă, pirozis, uscăciune a gurii.
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat: au apărut în 0,2% din cazuri.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Pe baza datelor din literatură, administrarea pe termen îndelungat a unei doze zilnice de 60 mg vinpocetină este lipsită de riscuri. Chiar după administrarea orală unei doze unice de 360 mg vinpocetină nu au fost observate efecte clinice cardiovasculare sau alte reacţii adverse importante.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice, alte psihostimulante şi nootrope, codul ATC: N06BX18

Vinpocetina este un compus cu acţiune complexă care are efecte favorabile asupra metabolismului cerebral şi a fluxului sanguin, precum şi asupra proprietăţilor reologice ale sângelui.

Vinpocetina are *efecte neuroprotective*: ea moderează efectele nocive ale reacţiilor citotoxice determinate de aminoacizii cu rol excitant. Are un efect inhibitor atât asupra canalelor de Na^+ şi de Ca^{2+} voltaj-dependente, cât şi asupra receptorilor NMDA şi AMPA. Potenţează efectul neuroprotector al adenozinei.

Vinpocetina stimulează metabolismul cerebral: creşte captarea şi utilizarea glucozei şi oxigenului la nivelul ţesutului cerebral. Ameliorează toleranţa cerebrală la hipoxie; creşte transportul glucozei – care este sursa exclusivă de energie pentru creier – la nivelul barierei hemato-encefalice; comută metabolismul glucozei către calea aerobă mai avantajoasă din punct de vedere energetic; inhibă selectiv fosfodiesteraza guanozinmonofosfatului ciclic (GMPc) Ca^{2+}– calmodulin dependentă; creşte concentraţiile cerebrale de AMPc şi GMPc. Creşte concentraţia ATP şi raportul ATP/AMP; creşte turnover-ul cerebral al noradrenalinei şi serotoninei; stimulează sistemul noradrenergic ascendent; are acţiune antioxidantă; datorită tuturor acestor efecte vinpocetina are efect cerebroprotector.

Vinpocetina ameliorează microcirculaţia cerebrală: inhibă agregarea plachetară, reduce vâscozitatea sanguină crescută patologic; creşte capacitatea de deformare a eritrocitelor şi inhibă captarea adenozinei la nivelul lor; favorizează transportul oxigenului în ţesutul cerebral prin reducerea afinităţii eritrocitelor pentru oxigen.

Vinpocetina creşte selectiv fluxul sanguin cerebral: creşte fracţia cerebrală a debitului cardiac; reduce rezistenţa vasculară cerebrală fără să afecteze parametrii circulaţiei sistemice (tensiunea arterială, debitul cardiac, frecvenţa cardiacă, rezistenţa periferică totală); nu determină fenomen de furt. Dimpotrivă, în timpul administrării sale, ameliorează fluxul sanguin în ariile ischemice lezate (dar încă nenecrozate), care sunt slab perfuzate (fenomen de furt inversat).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Distribuţia şi eliminarea vinpocetinei şi a celui mai important metabolit al său, acidul apovincaminic, au fost studiate la şobolan, câine şi om.

După administrare i.v., radioactivitatea lichidului cefalorahidian este de 1/30 din valoarea radioactivităţii sângelui. La 6 ore după administrare, 10-30% din radioactivitate este legată de eritrocite, ultima valoare a acestei creşteri atingând 80% în a 72-a zi.

După administrarea a 1 mg/kg vinpocetină, în perfuzie i.v., timp de 25 de minute, timpul de înjumătăţire a fost de 4,74±2,16 ore, volumul aparent de distribuţie a fost de 5,3±2,2 l/kg, iar clearence-ul a fost de 0,78±0,085 l/h şi kg.

Studii cu substanţă radioactivă au arătat că vinpocetina este eliminată prin urină şi prin fecale, în proporţie de 40-60%. Acidul apovincaminic este excretat renal prin filtrare glomerulară; timpul de înjumătăţire al vinpocetinei depinde de doză şi de calea de administrare.
Metabolizarea vinpocetinei a fost studiată la şoarece, câine şi om, utilizând substanţă activă marcată cu ^{3}H. La toate speciile studiate, cel mai important metabolit a fost acidul apovincaminic (AAV), 40% la şobolan, 25-30% la câine şi la om. Alţi metaboliţi au fost: hidroxivinpocetina, hidroxi-AAV, dihidroxi-AAV-glicinatul şi compuşii conjugaţi ai acestor metaboliţi. Doar o mică parte a vinpocetinei se excretă sub formă neschimbată.

Principalii parametri ai vinpocetinei:

Parametrii farmacocinetici	om	şobolan	câine
Absorbţie (%)	73	89	80
T_{max}*(h)*	1	1	1
Legare de proteine (%)	66		99
Cl (l/h/kg)	0,6-3,6	2	3,2
$T_{½}$ *(h)*	4,8	2	9

5.3 Date preclinice de siguranţă

Toxicitate acută
Au fost efectuate studii asupra toxicităţii acute a vinpocetinei, după administrare i.v., la şoarece, şobolan şi câine. Rezultatele obţinute sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Specie	Sex	DL_{50} (mg/kg)	Limite de referinţă
Şoarece	M	45	40-51
	F	62	57-68
Şobolan	M	32	27-38
	F	40	34-47
Câine	M+F	50	

Toxicitate subacută

Nu au fost observate simptome toxice la şobolan, în cazul administrării i.v. a unor doze de până la 8 mg/kg timp de 14 zile şi la câine, în cazul administrării i.v. a unor doze de până la 5 mg/kg timp de 28 zile. Doze mai mari provoacă hipersalivaţie, tahicardie şi tahipnee.

Toxicitate cronică
La câine Cavinton administrat i.v. în doză de 5 mg/kg, timp de 90 de zile, a provocat diminuarea apetitului, crize epileptice, tahicardie şi tahipnee. Investigaţiile de laborator şi histologice nu au arătat modificări toxice.

Studii asupra reproducerii
Nu s-au observat alterări ale fertilităţii, nici la masculi, nici la femele.

Administrarea orală a vinpocentinei la şobolani în cursul perioadei de gestaţie a demonstrat toxicitate, inclusiv malformaţii la expuneri relevante clinic, în funcţie de mg/m^2 de suprafaţă corporală. La iepuri, o specie mai asemănătoare metabolic cu specia umană, letalitatea embrio-fetală a fost observată la o doză de 15 ori mai mare decât la şobolani (300 mg/kg/zi comparativ cu 20 mg/kg/zi).
Dozele mari au provocat uneori sângerări placentare sau avort, probabil ca rezultat al creşterii fluxului sanguin în placentă. Toxicitatea vinpocetinei administrată i.v. a fost mai mare în perioada de gestaţie. Studii pre- şi postnatale nu au evidenţiat modificări toxice ale descendenţilor.

Mutagenitate
Nu au fost evidenţiate efecte mutagene.

Carcinogenitate
Studii efectuate pe o perioadă de doi ani au dus la concluzia că vinpocetina nu prezintă riscul carcinogen la om.

Toleranţa locală
Administrarea i.v. repetată nu produce iritaţie locală. După administrare intramusculară, au fost observate fenomene iritative moderate şi tranzitorii.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Acid ascorbic
Metabisulfit de sodiu (E 223)
Acid tartric
Sorbitol (E 420)
Alcool benzilic
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilităţi

Produsul injectabil este incompatibil chimic cu heparina; de aceea soluţiile nu se amestecă.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 15°-25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 2 suporturi ce conţin 5 fiole din sticlă brună a 2 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Fără cerinţe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureş, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9026/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2021

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.