SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cavinton®, 5 mg, tablete

INN: vinpocetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg vinpocetina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna tableta sadrži 140 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete oblika diska, bele do skoro bele boje, ravnih površina, zakošenih ivica, bez mirisa, prečnika oko 9 mm, sa utisnutom oznakom "CAVINTON" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Skup neuroloških i psihičkih simptoma kod pacijenata sa hroničnim poremećajem cerebralne cirkulacije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajena dnevna doza je 3 puta po 5-10 mg (15-30 mg dnevno).
Terapiju lekom Cavinton treba da započne lekar specijalista.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa oboljenjima bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija
Primena leka Cavinton kod dece je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Način primene

Za oralnu upotrebu.
Tablete treba uzimati nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Trudnoća, dojenje i upotreba kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdan metod kontracepcije. Upotreba kod dece.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Produženje QT intervala
U slučajevima produženog QT intervala ili istovremene terapije sa lekovima koji izazivaju produženje QT intervala, savetuje se kontrola EKG-a.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat.
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U toku kliničkih studija u kojima je vinpocetin primenjivan uz beta blokatore (kao što su kloranolol i pindolol), klopamid, glibenklamid, digoksin, acenokumarol ili hidrohlorotiazid, nisu zabeležene interakcije sa ovim lekovima.

Kada je alfa-metildopa primenjivana istovremeno sa vinpocetinom prijavljeno je, u retkim slučajevima, blago adjuvantno dejstvo. Prema tome, savetuje se redovna kontrola krvnog pritiska kada se primenjuje kombinacija ovih lekova.

Iako podaci iz kliničkih studija na to ne ukazuju, generalno se savetuje oprez u slučaju istovremene primene vinpocetina sa drugim lekovima koji deluju na centralni nervni sistem, kao i u slučaju istovremene primene vinpocetina sa antiaritmicima i antikoagulansima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena vinpocetina je kontraindikovana tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdan metod kontracepcije.

Trudnoća
Vinpocetin prolazi kroz placentu, ali dostiže niže koncentracije i u placenti i kod fetusa u odnosu na koncentracije u majčinoj krvi. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost uključujući razvojne malformacije kod pacova (videti odeljak 5.3).
U studijama na životinjama u kojima su primenjivane velike doze vinpocetina, placentalno krvarenje i pobačaj su prijavljeni u nekim slučajevima, verovatno kao rezultat povećanog protoka krvi kroz placentu.

Dojenje
Vinpocetin se izlučuje u majčino mleko. U studijama sa obeleženim vinpocetinom, izmerena radioaktivnost je bila približno deset puta veća u majčinom mleku u odnosu na majčinu krv. Količina koja se izluči mlekom za 1 sat iznosi 0,25% od ukupne doze. Pošto se vinpocetin izlučuje u majčino mleko, a nisu dostupni pouzdani podaci o njegovom dejstvu na odojčad, primena ovog leka kod majki koje doje je kontraindikovana.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja vinpocetina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Lek Cavinton je generalno bezbedan lek, što takođe opravdava studija bezbednosti koja sumira podatke o desetinama hiljada pacijenata, pokazujući da čak i najučestalija neželjena dejstva koja se mogu javiti, ne spadaju u kategoriju "Često (≥ 1/100 do <1/10)", odnosno da su najučestalija neželjena dejstva zabeležena sa učestalošću manjom od 1%. Iz tog razloga se u tabeli niže ne nalazi kategorija "Često".

Neželjene reakcije su navedene u tabeli ispod prema učestalosti, koristeći terminologiju internacionalne baze podataka MedDRA.

Klasa sistema organa (MedDRA)	**Povremeno** (≥1/1000 do <1/100)	**Retko** (≥1/10000 do <1/1000)	**Veoma retko** (<1/10000)
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija Trombocitopenija	Anemija Aglutinacija crvenih krvnih zrnaca
Poremećaji imunskog sistema			Reakcija preosetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperholesterolemija	Smanjenje apetita Anoreksija *Diabetes mellitus*	
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija Poremećaj sna Uznemirenost	Euforično raspoloženje Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Ošamućenost Disgeuzija Stupor Hemipareza Somnolencija Amnezija	Tremor Konvulzije
Poremećaji oka		Papiloedem	Konjuktivalna hiperemija
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Hiperakuzija Hipoakuzija Tinitus	
Kardiološki poremećaji		Ishemija/infarkt miokarda Angina pektoris Bradikardija Tahikardija Ekstrasistole Palpitacije	Aritmija Atrijalna fibrilacija
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Hipertenzija Naleti crvenila Tromboflebitis	Fluktuacije krvnog pritiska
Gastrointestinalni poremećaji	Nelagodnost u abdomenu Suvoća usta Mučnina	Bol u epigastijumu Konstipacija Dijareja Dispepsija Povraćanje	Disfagija Stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem Hiperhidroza Pruritus Urtikarija Osip	Dermatitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija Malaksalost Osećaj vrućine	Nelagodnost u grudima Hipotermija
Ispitivanja	Sniženje krvnog pritiska	Povišen krvni pritisak Povišene vrednosti	Povećanje/smanjenje broja leukocita

		triglicerida u krvi Depresija ST segmenta na EKG-u Povećanje/smanjenje broja eozinofila Abnormalne vrednosti enzima jetre	Smanjenje broja eritrocita Skraćenje trombinskog vremena Povećanje telesne mase

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije bilo prijavljenih slučajeva predoziranja. Na osnovu podataka iz literature, 60 mg vinpocetina dnevno se takođe bezbedno može primeniti. Čak ni pojedinačna oralna doza od 360 mg vinpocetina nije izazvala klinički manifestna kardiovaskularna ili bilo kakva druga neželjena dejstva.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; Ostali psihostimulansi i nootropni lekovi

ATC šifra: N06BX18

Vinpocetin je jedinjenje sa kompleksnim mehanizmom dejstva, koje povoljno deluje na metabolizam u mozgu i protok krvi, kao i na reološka svojstva krvi.

Vinpocetin ima neuroprotektivno dejstvo: ublažava štetne efekte citotoksičnih reakcija izazvanih ekscitatornim aminokiselinama. Inhibira voltažno zavisne Na^+- i Ca^{2+}- kanale, kao i NMDA i AMPA receptore. Pojačava neuroprotektivno dejstvo adenozina.

Vinpocetin stimuliše cerebralni metabolizam: povećava preuzimanje i potrošnju glukoze i kiseonika (O_2) od strane cerebralnog tkiva. Poboljšava cerebralnu toleranciju hipoksije; povećava transport glukoze – jedinstvenog izvora energije za mozak – kroz krvno-moždanu barijeru; preusmerava metabolizam glukoze ka energetski povoljnijem aerobnom putu; selektivno inhibira Ca^{2+}-kalmodulin zavisni enzim cGMP-fosfodiesterazu (PDE); povećava koncentracije cAMP i cGMP u mozgu. Povećava koncentraciju ATP-a i ATP/AMP odnos u mozgu; povećava obrt noradrenalina i serotonina u mozgu; stimuliše ascedentni noradrenergički sistem; ima antioksidantno dejstvo; kao rezultat svih ovih efekata, vinpocetin ostvaruje cerebroprotektivno dejstvo.

Vinpocetin poboljšava cerebralnu mikrocirkulaciju: inhibira agregaciju trombocita, redukuje patološki povećanu viskoznost krvi; povećava deformabilnost eritrocita i inhibira njihovo preuzimanje adenozina; poboljšava tkivni transport kiseonika redukujući afinitet eritrocita prema kiseoniku.

Vinpocetin selektivno povećava cerebralni protok krvi: povećava cerebralnu frakciju minutnog volumena; redukuje cerebralni vaskularni otpor, bez uticaja na parametre sistemske cirkulacije (krvni pritisak, minutni volumen, puls, ukupni periferni otpor); ne izaziva efekat 'krađe'. Štaviše, u toku primene poboljšava snabdevanje krvlju povređenog ishemičnog područja (koje još uvek nije nekrotično) blagom perfuzijom (inverzan efekat 'krađe').

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Vinpocetin se brzo resorbuje; maksimalne koncentracije u plazmi su zabeležene 1 sat nakon oralne primene. Primarno mesto resorpcije vinpocetina je proksimalni deo gastrointestinalnog trakta. Vinpocetin ne podleže metabolizmu prilikom prolaska kroz zid intestinuma.

Distribucija
U studijama *per os* primene vinpocetina koji je bio obeležen radioizotopom, sprovedenim na pacovima, najveća koncentracija radioaktivnosti je nađena u jetri i gastrointestinalnom traktu. Maksimalne koncentracije u tkivu mogle su da se izmere 2-4 sata nakon primene. Koncentracija radioaktivnosti izmerena u mozgu nije prelazila koncentracije izmerene u krvi.
Kod ljudi vezivanje za proteine plazme iznosi 66%. Apsolutna oralna bioraspoloživost vinpocetina iznosi 7%. Volumen distribucije je 246,7±88,5 L, što ukazuje na značajan stepen vezivanja za tkiva. Vrednosti klirensa vinpocetina (66,7 L/h) prevazilaze kapacitet jetre za preradu plazme (50 L/h), što ukazuje na ekstrahepatički metabolizam.

Biotransformacija
Glavni metabolit vinpocetina je apovinkaminska kiselina (AVK), koja se kod ljudi stvara 25-30%. Nakon oralne primene, površina ispod krive AVK je dva puta veća u odnosu na i.v. primenu, ukazujući na stvaranje AVK za vreme metabolizma prvog prolaza vinpocetina. Ostali identifikovani metaboliti su hidroksi-vinpocetin, hidroksi-AVK, dihidroksi-AVK-glicinat i njihovi konjugati sa glukuronidima i/ili sulfatima. Kod svake ispitivane vrste količina vinpocetina izlučena u nepromenjenom obliku predstavljala je samo mali procenat od primenjene doze.

Važna i povoljna karakteristika vinpocetina je da nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oboljenjem jetre ili bubrega, jer se zahvaljujući svom metabolizmu ne kumulira.

Eliminacija
Za vreme ponovljene oralne primene doza od 5 mg i 10 mg, vinpocetin je pokazao linearnu kinetiku; koncentracije u stanju ravnoteže u plazmi iznosile su 1,2±0,27 nanogram/mL za dozu od 5 mg i 2,1±0,33 nanogram/mL za dozu od 10 mg. Poluvreme eliminacije kod ljudi iznosi 4,83±1,29 sati. U studijama sprovedenim sa radioaktivno obeleženim vinpocetinom, nađeno je da je glavni put eliminacije preko urina i fecesa u odnosu 60:40%. Kod pacova i pasa je nađeno da je najveći deo radioaktivnosti bilijarnog porekla, ali nije potvrđena značajna enterohepatička cirkulacija. Apovinkaminična kiselina se izlučuje putem bubrega jednostavnom glomerularnom filtracijom, a njeno poluvreme eliminacije se menja u zavisnosti od doziranja i načina primene vinpocetina.

Promene farmakokinetičkih karakteristika pod posebnim uslovima (npr. godine života, prateća oboljenja)
Pošto je vinpocetin uglavnom indikovan za terapiju kod starijih pacijenata, kod kojih su promene u kinetici lekova kao što su smanjena resorpcija, drugačija distribucija i metabolizam, kao i smanjeno izlučivanje dobro poznate, važno je sprovesti kinetičke studije u ovoj starosnoj grupi, naročito za dugotrajnu primenu. Rezultati su pokazali da se kinetika vinpocetina kod starijih pacijenata ne razlikuje značajno od kinetike vinpocetina kod mlađih pacijenata, štaviše, nije dolazilo do akumulacije. Kod pacijenata sa poremećajima

funkcije jetre i bubrega, može se primeniti uobičajena doza, jer se vinpocetin ne akumulira ni kod ovih pacijenata, što omogućava dugotrajnu terapiju.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Toksikologija

Akutna toksičnost
Studije akutne toksičnosti sprovedene su na miševima, pacovima i psima. Nije mogla da se utvrdi vrednost oralne LD_{50} doze kod pasa, zbog povraćanja nakon doze od 400 mg/kg telesne mase.

Subakutna toksičnost
Kod pacova, prilikom i.v. primene u trajanju od 14 dana, nisu uočeni simptomi toksičnosti sve do doze od 8 mg/kg telesne mase, a kod pasa prilikom i.v. primene u trajanju od 28 dana - sve do doze od 5 mg/kg telesne mase. Kod doza većih od navedenih uočeni su salivacija, pojačana frekvencija rada srca i pluća. Pacovi kojima su davane oralne doze u trajanju od 28 dana, dobro su podnosili čak i doze od 25 mg/kg telesne mase.

Hronična toksičnost
U toku studija hronične toksičnosti, koje su trajale duže od godinu dana, ni klinički, ni laboratorijski ili patološki nalazi nisu pokazali bilo kakva odstupanja; npr. kod pacova, šestomesečna oralna primena doze od 100 mg/kg telesne mase nije dovela do sistemskih toksičnih efekata. Kod pasa, smanjen apetit ili povraćanje javljali su se isključivo pri primeni oralne doze od 45 mg/kg telesne mase. U toku 90-dnevne i.v. primene vinpocetina kod pasa, neželjeni klinički simptomi (smanjen apetit, konvulzije, ubrzan puls i ubrzano disanje) javljali su se samo kod doza većih od 5 mg/kg telesne mase, ali su laboratorijski parametri i histološki rezultati bili negativni.

Reproduktivne studije
Prema rezultatima ovih studija, vinpocetin nije uticao na fertilitet mužjaka i ženki ispitivanih životinja.
Oralna primena vinpocetina kod pacova u toku perioda gestacije prouzrokovala je razvojnu toksičnost, uključujući malformacije, pri klinički značajnoj izloženosti zasnovanoj na mg/m^2 površine tela. Kod kunića, vrste koja je po metabolizmu sličnija čoveku, embrio-fetalni letalitet javio se pri dozama 15 puta većim nego kod pacova (300mg/kg/dan u odnosu na 20 mg/kg/dan).
U nekim slučajevima, u toku primene većih doza vinpocetina, uočeni su placentarno krvarenje i pobačaj, verovatno kao rezultat povećanog protoka krvi kroz placentu. Kod gravidnih životinja, toksičnost vinpocetina je bila veća u toku i.v. primene. U perinatalnim i postnatalnim studijama toksičnosti nisu uočena toksična dejstva na sledeću generaciju.

Mutagenost
Uz pomoć nekoliko metoda utvrđeno je da vinpocetin nema mutageno dejstvo.

Karcinogenost
Prema rezultatima dvogodišnjih studija, može se zaključiti da vinpocetin ne nosi karcinogeni rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;
Talk;
Skrob, kukuruzni;

Laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijumski blister sa 25 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT, Vladimira Popovića 6, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 003385396 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.06.2004.
Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.