

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vinpocetine Covex S.A. 5 mg tablety
Vinpocetine Covex S.A. 10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vinpocetine Covex S.A. 5 mg tablety
Každá tableta obsahuje 5 mg vinpocetínu.


Vinpocetine Covex S.A. 10 mg tablety
Každá tableta obsahuje 10 mg vinpocetínu.


Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (pozri časť 4.4).
Každá tableta Vinpocetine Covex S.A. 5 mg obsahuje 66,55 mg monohydrátu laktózy.
Každá tableta Vinpocetine Covex S.A. 10 mg obsahuje 133,1 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

5 mg tablety: biele, hladké a okrúhle tablety (priemer 0,6 cm). Na líci je deliaca ryha a na rube je vyrazené logo . Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

10 mg tablety: biele, hladké a okrúhle tablety (priemer 0,8 cm). Na líci je deliaca ryha a na rube je vyrazené logo . Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vinpocetine Covex S.A. je indikovaný dospelým na symptomatickú liečbu cerebrovaskulárnych porúch rôzneho pôvodu: ischemická hypoperfúzia, rôzne formy ischemických hypoperfúzných stavov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších pacientov)

5-10 mg trikrát denne, nie dlhšie ako jeden mesiac, a potom 5 mg trikrát denne počas dvoch mesiacov. Potenciálny prínos dlhšej liečby nie je známy.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene nie je potrebná úprava dávky; avšak u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou sa však odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Vinpocetine Covex S.A. sa nesmie používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Tablety sa majú užívať s vodou po jedle, bez žuvania.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tehotenstvo a dojčenie.
- Nedávne krvácanie do mozgu.
- Akútna fáza hemoragickej cievnej mozgovej príhody.
- Závažná ischemická choroba srdca.
- Závažná arytmia.
- Intrakraniálna hypertenzia.
- Deti a dospelí mladší ako 18 rokov (pozri časť 4.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vinpocetín sa musí podávať opatrne pacientom so srdcovou arytmiou alebo pacientom liečeným antihypertenzívami.

Užívaniu vinpocetínu sa treba podľa možnosti vyhnúť u pacientov s predĺženým intervalom QT, pretože majú vyššie riziko arytmie, ako pacienti s anamnézou intolerancie na iné vinka alkaloidy a pacienti s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou.

Ak sa vinpocetín podáva pacientom s predĺženým intervalom QT alebo ak užívajú lieky, ktoré môžu interval QT predĺžiť, odporúča sa u týchto pacientov sledovať EKG.

Pacientov s hypotenziou alebo ortostatickou hypotenziou treba upozorniť, že dlhodobé podávanie vinpocetínu môže spôsobiť mierny pokles systolického a diastolického krvného tlaku.

V prípade očných zápalových ochorení sa má vinpocetín podávať opatrne a pod kontrolou.

Pri súbežnom podávaní niektorých antikoagulancií a nesteroidných protizápalových liekov je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pomocná látka so známym účinkom

Vinpocetine Covex S.A. obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súbežnom užívaní liekov pôsobiacich na centrálny nervový systém a pri súbežnej liečbe antihypertenzívami, ktoré môžu predlžovať interval QT, antiarytmikami a antikoagulanciami je potrebné postupovať opatrne.

Pretože vinpocetín znižuje agregáciu krvných doštičiek, nemal by sa používať u pacientov užívajúcich lieky na riedenie krvi. Preto sa vinpocetín nemá užívať s kyselinou acetylsalicylovou, klopidogrelom, diklofenakom, ibuprofénom, naproxénom, dalteparínom, enoxaparínom, heparínom, warfarínom a podobnými liečivami.

Vinpocetín má slabý inhibičný účinok na CYP2C9. Môže to spôsobiť určité interakcie s liečivami, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom cytochrómu P450. U pacientov používajúcich antikoagulanciá je potrebná opatnosť.

Vinpocetín sa nemá užívať s rastlinami riediacimi krv, ako sú kajenské korenie, cesnak, kasia škoricová, ginko biloba, extrakt hroznových jadriek, angelika čínska (dong quai) a rimbaba obyčajná.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vinpocetín Covex S.A. je kontraindikovaný počas tehotenstva (pozri časť 4.3). O použití vinpocetínu u tehotných žien nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené údaje.

Vinpocetín prechádza placentárnou bariérou, ale v placentе a plode je jeho koncentrácia nižšia ako v krvi matky. Neboli pozorované teratogénne ani embryotoxické účinky. V štúdiách na zvieratách viedlo podávanie vysokých dávok vinpocetínu vo výnimočných prípadoch ku krvácaniu placenty a potratom, pravdepodobne z dôvodu zvýšeného placentárneho prietoku. U hlodavcov vinpocetín znižoval hmotnosť plodu, zvyšoval pravdepodobnosť potratu a mohol by mať nepriaznivé účinky na reprodukciu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Vinpocetín Covex S.A. je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Vinpocetín sa vylučuje do materského mlieka.

O použití vinpocetínu počas dojčenia nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené údaje.

Fertilita

Štúdie týkajúce sa vplyvu na plodnosť u ľudí nie sú k dispozícii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistuje žiadny dôkaz o tom, že by mal Vinpocetín Covex S.A. akýkoľvek vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa klasifikácie MedDRA. Nežiaduce účinky boli klasifikované podľa frekvencie pomocou nasledujúcej konvencie:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- Neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

Trieda orgánových systémov	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			

		leukopénia, trombocytopenia.	anémia, aglutinácia erytrocytov
<i>Poruchy imunitného systému</i>			
			precitlivenosť
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			
	hypercholesterolémia	strata chuti do jedla, anorexia, <i>diabetes mellitus</i>	
<i>Psychické poruchy</i>			
		nespavosť, poruchy spánku, úzkosť	euforická nálada, depresia
<i>Poruchy nervového systému</i>			
	bolesť hlavy	závraty, poruchy chuti, stuhnutosť, hemiparéza, somnia, amnézia	tremor, záchvaty, spazmy
<i>Poruchy oka</i>			
		opuch zrakového nervu	hyperémia spojivky
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			
	vertigo	zvýšenie alebo zníženie sluchových vnemov, strata sluchu, tympanofónia	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			
		ischémia/infarkt myokardu, <i>angina pectoris</i> , bradykardia, tachykardia, extrasystoly, palpitácie	arytmia, fibrilácia predsieneí
<i>Poruchy ciev</i>			
	artérová hypotenzia	artériová hypertenzia, návaly tepla, tromboflebitída	kolísanie krvného tlaku
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			
	bolesť brucha, zápcha, hnačka, dyspepsia, vracanie	sucho v ústach, nevoľnosť, nepríjemné pocity v bruchu	stomatitída, dysfágia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>			
		erytém, hyperhidróza, svrbenie, žihľavka, vyrážka	dermatitída
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>			
		asténia, celkový pocit choroby, únava, pocit tepla	nepríjemný pocit na hrudi, hypotermia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>			
		zvýšená hladina triacylglycerolov v krvi, depresia segmentu ST na EKG, znížený alebo zvýšený počet eozinofilov,	zvýšený alebo znížený počet leukocytov, znížený počet erytrocytov, znížený protrombínový čas,

		zmeny hodnôt pečeňových enzýmov	zvýšenie telesnej hmotnosti
--	--	------------------------------------	--------------------------------

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prípady predávkovania neboli hlásené.

V prípade náhodného predávkovania sa odporúčajú všeobecné opatrenia na elimináciu liečiva, symptomatická a podporná liečba zameraná najmä na kardiorespiračné funkcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, iné psychostimulanciá a nootropiká.

ATC kód: N06BX18

Vinpocetín je polosyntetický derivát alkaloidu vinkamínu.

Mechanizmus účinku

Vinpocetín má vazodilatačné účinky. Je to látka s komplexným účinkom na metabolizmus a prietok krvi v mozgu, ako aj reologické vlastnosti krvi.

Dilatuje mozgové krvné cievy a zvyšuje prietok krvi v mozgu.

Inhibuje napätovo závislé Na⁺ a Ca²⁺ kanály.

Vinpocetín tiež inhibuje receptory N-metyl-D-aspartátu (NMDA) a kyseliny α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropiónovej (AMPA).

Vinpocetín selektívne inhibuje fosfodiesterázu typu 1 (PDE1) závislú od Ca²⁺/kalm modulínu (CaM). PDE1 je závislá od CaM, proteínu viažuceho vápnik, ktorý je slabo inhibovaný vinpocetínom. CaM je slabo inhibovaný Ca²⁺. Vinpocetín môže slabo inhibovať účinok CaM na PDE1 buď inhibíciou kalm modulínu alebo jeho účinkom na Ca²⁺. CaM zvyšuje relaxačný účinok oxidu dusnatého zvýšením cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vinpocetín sa ľahko absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa nameria 1 hodinu po perorálnom podaní bez ohľadu na dávku a príjem potravy a pohybovala sa medzi 20 a 63 ng/ml. Primárnym miestom absorpcie vinpocetínu je proximálna časť črevného traktu.

Biologická dostupnosť

Biologická dostupnosť vinpocetínu sa ukázala ako vysoko variabilná v rozsahu od 6,7 % do 57 % a zvyšuje sa pri súčasnom príjme potravy.

Distribúcia

Vinpocetín sa vo významnej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem je $246,7 \pm 88,5$ litrov, čo naznačuje vysokú väzbu na tkanivá.

Vinpocetín ľahko prechádza hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia

Vinpocetín sa prevažne metabolizuje v pečeni. Hlavným metabolitom je kyselina apovinkamínová (AVA) produkovaná u ľudí v koncentrácii 25-30 %. Po perorálnom podaní AUC AVA dosahuje dvojnásobné hodnoty ako po i.v. podaní, čo naznačuje tvorbu AVA počas metabolizmu vinpocetínu po prvom prechode pečeňou („first pass“). Medzi ďalšie identifikované metabolity patria hydroxyvinpocetín, hydroxy-AVA, dihydroxy-AVA-glycinát a konjugáty (sulfátové alebo glukuronidové) týchto metabolitov. Množstvo vylúčeného nezmeneného vinpocetínu predstavovalo iba malé percento dávky u všetkých študovaných druhov.

Eliminácia

Vinpocetín sa eliminuje obličkami.

Kyselina apovinkamínová sa vylučuje obličkami jednoduchou glomerulárnou filtráciou; jej eliminačný polčas sa líši v závislosti od dávky a cesty podania vinpocetínu.

Eliminačný polčas vinpocetínu je $1,51 \pm 0,4$ h a eliminačný polčas kyseliny apovinkamínovej je $3,81 \pm 1,19$ h po perorálnom podaní.

Celkový plazmatický klírens (CL) a distribučný koeficient pôvodného liečiva predstavuje $2,2 \pm 0,9$ l/kg/h a $6,7 \pm 3,7$ l/kg.

Linearita/nelinearita

Po opakovaných perorálnych dávkach 5 mg a 10 mg vinpocetínu bola pozorovaná lineárna kinetika. Vinpocetín sa nehromadí ani nespôsobuje autoindukciu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov boli pozorované nižšie plazmatické koncentrácie vinpocetínu spolu so znížením rýchlosti eliminácie a plazmatického klírnsu AVA, s následným dlhším eliminačným polčasom. V literatúre nie je publikovaná žiadna štúdia, ktorá by preukázala farmakokinetiku vinpocetínu po perorálnom podaní u starších osôb s poruchou funkcie pečene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

Mierna porucha funkcie pečene spôsobuje významné rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny, eliminačnom polčase a zdanlivom distribučnom objeme vinpocetínu, ale neovplyvňuje plazmatický klírens ani plochu pod krivkou (AUC). Pretože sa klírens nemení a distribučný objem (Vd) sa takmer zdvojnásobuje, eliminačný polčas sa významne zvýši, ak sa zhorší funkcia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia

Akútna toxicita

Hodnoty akútnej toxicity (LD₅₀) vinpocetínu boli podobné pre myši a potkany. Perorálne hodnoty LD₅₀ boli 534 mg/kg telesnej hmotnosti pre myši, 503 mg/kg telesnej hmotnosti pre potkany. Príčina smrti bola vyšetovaná a zistilo sa, že išlo o ataxiu a záchvaty. Neboli zaznamenané žiadne špecifické rozdiely medzi pohlaviami.

Subakútna toxicita

Keď sa samcom potkanov podával vinpocetín perorálne v dávke 25 alebo 100 mg/kg telesnej hmotnosti počas obdobia štyroch týždňov, nezaznamenali sa žiadne úmrtia, ani zmeny v prírastku telesnej hmotnosti. Pri vyššej dávke bolo pozorované zvýšené slinenie a zvýšenie hmotnosti pečene a štítnej žľazy. U potkanov kmeňa Sprague-Dawley, ktorým sa perorálne podával vinpocetín v dávke 3,10 alebo 30 mg/kg telesnej hmotnosti počas piatich dní sa priemerný artériový tlak nezmenil, ale pri vysokej dávke sa zvýšil srdcový výdaj. Ďalej bol po podaní nízkej a vysokej dávky zaznamenaný znížený prietok krvi v prieduškách a zvýšený prietok krvi v splanchnickej oblasti. U potkanov, ktorým sa perorálne podával vinpocetín počas piatich týždňov boli pozorované účinky zahrňujúce príjem tekutín, zvýšený objem moču, úbytok alebo zníženie hmotnosti.

Chronická toxicita

Chronická toxicita sa testovala na potkanoch a psoch po perorálnom podaní. Neboli pozorované žiadne úmrtia spojené s expozíciou vinpocetínu. U potkanov aj psov sa v študovaných parametroch nezistila žiadna trvalá zmena.

Reprodukčné štúdie

Výsledky štúdií reprodukčnej toxicity preukázali nezmenenú fertilitu samcov a samíc zvierat pri nižších dávkach. Nezistili sa teratogénne ani fetotoxické účinky.

V štúdiách s vysokými dávkami bolo hlásených len málo prípadov placentárneho krvácania, potratov (pravdepodobne v dôsledku zvýšeného placentárneho prietoku).

Brezivé potkany, ktorým sa perorálne podával vinpocetín v rôznych dávkach, preukázali zvýšenie postimplantačných strát závislých od dávky, vyššiu frekvenciu skorých a úplných resorpcií, nižšiu telesnú hmotnosť plodu a menej živých plodov pri neprítomnosti toxického účinku na matku. Plody potkanov tiež vykazovali zvýšený výskyt defektov komorového septa a úplných nadpočetných torakolumbálnych rebier v závislosti od dávky. Podobne, hoci pri vyšších dávkach ako u potkanov, vykazovali brezivé králiky, ktorým bol podávaný vinpocetín, okrem výrazne nižšej telesnej hmotnosti plodu aj zvýšenie postimplantačných strát a menej živých plodov. Expozícia vinpocetínu preto viedla k podobným účinkom na embryofetálny vývin potkanov a králikov. Celkovo je vinpocetín spojený s nepriaznivými účinkami na reprodukciu, potratmi alebo narušeným vývinom plodu a môže predstavovať potenciálne riziko pre tehotné ženy. Perinatálne a postnatálne štúdie nepreukázali žiadne toxické účinky na ďalšie generácie.

Mutagenita

Vinpocetín nespôsoboval mutácie v žiadnom z bakteriálnych kmeňov použitých v Amesovom teste. Liečivo však spôsobuje od dávky závislé zvýšené poškodenie DNA v pečenej bunkách, ktoré sa hodnotilo v kométovom teste, ktorý sa považoval za nejednoznačný.

Karcinogenita

Vinpocetín patrí do triedy alkaloidov vinkamínu, látky, ktorá je už dlhodobo známa, a pre ktorú sa nepreukázal žiadny onkogénny alebo mutagénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
mastenec
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú blister vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sa dodávajú v PVC/hliníkových blistroch.

Vinpocetine Covex S.A. 5 mg: každá papierová škatuľka obsahuje 50 alebo 60 tabliet (2 blistre po 25 tabliet alebo 3 blistre po 20 tabliet).

Vinpocetine Covex S.A. 10 mg: každá papierová škatuľka obsahuje 30, 45, 60 alebo 90 tabliet (2, 3, 4 alebo 6 blistrov po 15 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Covex S.A.
Calle Acero 25 Poligono Industrial Sur
28770 Colmenar Viejo (Madrid)
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Vinpocetine Covex S.A. 5 mg tablety: 83/0244/20-S

Vinpocetine Covex S.A. 10 mg tablety: 83/0245/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021