

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vinpocetine Covex S.A. 5 mg tablety
Jedna tableta obsahuje vinpocetinum 5 mg.


Vinpocetine Covex S.A. 10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje vinpocetinum 10 mg.


Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy (viz bod 4.4).
Jedna tableta Vinpocetine Covex S.A. 5 mg obsahuje 66,55 mg monohydrátu laktózy.
Jedna tableta Vinpocetine Covex S.A. 10 mg obsahuje 133,1 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

5 mg tablety: bílé, hladké a zaoblené tablety (průměr 0,6 cm). Na přední straně je půlicí rýha a na opačné straně je vyražené logo . Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

10 mg tablety: bílé, hladké a zaoblené tablety (průměr 0,8 cm). Na přední straně je půlicí rýha a na opačné straně je vyražené logo . Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vinpocetine Covex S.A. je indikován u dospělých k symptomatické léčbě cerebrovaskulárních poruch různého původu: ischemické hypoperfuze, různých forem ischemických hypoperfuzních stavů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších osob)

5 – 10 mg třikrát denně po dobu maximálně jednoho měsíce a poté 5 mg třikrát denně po dobu dvou měsíců. Potenciální přínos delší léčby není znám.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater není nutná úprava dávky; při podávání pacientům s renální nebo jaterní nedostatečností se však doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje. Vinpocetine Covex S.A. se nesmí používat u dětí a dospívajících mladších 18 let (nejsou k dispozici dostatečné údaje z klinických hodnocení) (viz bod 4.3).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Tablety se mají užívat nerozkousané po jídle a zapít vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství a kojení.
- Mozkové krvácení v nedávné době.
- Akutní fáze hemoragické cévní mozkové příhody.
- Těžká ischemická choroba.
- Těžká arytmie.
- Intrakraniální hypertenze.
- Děti a dospívající mladší 18 let (z důvodu chybějících relevantních údajů z klinických studií) (viz bod 4.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vinpocetin se podává opatrně pacientům se srdeční arytmií nebo těm, kteří jsou léčeni antihypertenzivy.

Používání vinpocetinu je třeba se pokud možno vyhnout u pacientů s prodloužením intervalu QT, protože je u nich vyšší riziko arytmie, a také u pacientů s anamnézou intolerance *Vinca* alkaloidů a pacientů s renální nebo jaterní nedostatečností.

Pokud je vinpocetin podáván pacientům s prodlouženým intervalem QT nebo pokud pacient užívá léčivé přípravky, které mohou interval QT prodloužit, doporučuje se u těchto pacientů sledovat EKG.

Pacienti s hypotenzí nebo ortostatickou hypotenzí mají být upozorněni, že dlouhodobé podávání vinpocetinu může způsobit mírné snížení systolického a diastolického krevního tlaku.

V případě zánětlivých poškození oka by měl být vinpocetin podáván s opatrností a pacient pravidelně kontrolován.

Při současném podávání některých antikoagulancií a nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Pomocná látka se známým účinkem

Vinpocetine Covex S.A. obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném užívání léčivých přípravků působících na centrální nervový systém a při současném podávání antihypertenziv, léčivých přípravků, které mohou prodloužit interval QT, antiarytmik a antikoagulancií, je třeba postupovat opatrně.

U pacientů užívajících léky na ředění krve je nutné se použití vinpocetinu vyhnout, protože snižuje agregaci trombocytů. Z tohoto důvodu se nemá vinpocetin podávat s aspirinem, klopidogrelem, diklofenakem, ibuprofenem, naproxenem, dalteparinem, enoxaparinem, heparinem, warfarinem a podobnými léčivými přípravky.

Vinpocetin má slabý inhibiční účinek na CYP2C9. To může způsobit určité interakce s léčivými přípravky, jejichž metabolickou cestou je cytochrom P450. U pacientů užívajících antikoagulantia je nutná opatrnost.

Vinpocetin nemá být pován s léčivými rostlinami způsobujícími ředění krve, jako jsou kajenské papriky, česnek, nepravá skořice, ginkgo biloba, extrakt z hroznových semen, dong quai a kopretina řimbaba.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vinpocetine Covex S.A. je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Údaje o podávání vinpocetinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Vinpocetin prochází placentární bariérou, ale v placentě a plodu je jeho koncentrace nižší než v mateřské krvi. Nebyly pozorovány teratogenní ani embryotoxické účinky. Ve studiích na zvířatech vedlo podávání vysokých dávek vinpocetinu ve výjimečných případech ke krvácení placenty a potratům, pravděpodobně kvůli zvýšenému průtoku krve placentou. U hlodavců snížil vinpocetin fetální hmotnost, zvýšil pravděpodobnost potratu a může mít nepříznivé reprodukční účinky. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Podávání přípravku Vinpocetine Covex S.A. je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Vinpocetin se vylučuje do lidského mateřského mléka.

Údaje o použití vinpocetinu při kojení jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Fertilita

Studie fertility u lidí nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistuje žádný důkaz, že by měl Vinpocetine Covex S.A. jakýkoli vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hlášené nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence podle klasifikace MedDRA. Nežádoucí účinky byly klasifikovány podle jejich četnosti pomocí následující konvence:

- velmi časté ($\geq 1/10$);
- časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$);
- méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$);
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$);
- velmi vzácné ($<1/10\ 000$);
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
		Leukopenie, trombocytopenie	Anemie, aglutinace erytrocytů
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
			Hypersenzitivita

<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			
	Hypercholesterolémie	Ztráta chuti k jídlu, anorexie, diabetes mellitus	
<i>Psychiatrické poruchy</i>			
		Nespavost, poruchy spánku, úzkost	Euforická nálada, deprese
<i>Poruchy nervového systému</i>			
	Bolest hlavy	Závratě, poruchy chuti, stupor, hemiparéza, somnolence, amnézie	Třes, křeče, spazmy
<i>Poruchy oka</i>			
		Edém optického disku	Hyperémie spojivky
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			
	Závrať	Zesílený nebo snížený sluch, ztráta sluchu, autofonie	
<i>Srdeční poruchy</i>			
		Ischemie/infarkt myokardu, angina pectoris, bradykardie, tachykardie, extrasystoly, palpitate	Arytmie, fibrilace síní
<i>Cévní poruchy</i>			
	Arteriální hypotenze	Arteriální hypertenze, návaly horka, tromboflebitida	Kolísání krevního tlaku
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			
	Bolesti břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, zvracení	Sucho v ústech, nauzea, nepříjemné pocity v břiše	Stomatitida, dysfagie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			
		Erytém, hyperhidróza, svědění, kopřivka, vyrážka	Dermatitida
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			
		Astenie, malátnost, únava, pocit tepla	Nepříjemné pocity v hrudníku, snížená tělesná teplota
<i>Vyšetření</i>			
		Zvýšená hladina triglyceridů v krvi, deprese ST segmentu EKG, snížený nebo zvýšený počet eozinofilů, změny hodnot jaterních enzymů	Zvýšení nebo snížení počtu leukocytů, snížení počtu erytrocytů, zkrácení protrombinového času, zvýšení tělesné hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Případy předávkování nebyly hlášeny.

V případě náhodného předávkování se doporučují obecná opatření k eliminaci léčiva, symptomatická a podpůrná léčba, zejména pro zajištění kardiorepiračních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, jiná psychostimulancia a nootropika.

ATC kód: N06BX18

Vinpocetin je semisyntetický alkaloidový derivát vinkaminu.

Mechanismus účinku

Vinpocetin je vazodilatační látka. Vinpocetin je sloučenina s komplexním účinkem na metabolismus mozku a krevní oběh, jakož i na reologické vlastnosti krve.

Rozšiřuje mozkové krevní cévy a zvyšuje průtok krve mozkem.

Inhibuje potenciálově závislé Na⁺ a Ca²⁺ kanály.

Vinpocetin také inhibuje N-methyl-d-aspartát (NMDA) receptory a receptory α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny (AMPA). Vinpocetin selektivně inhibuje Ca²⁺ / kalmodulin (CaM)-dependentní enzym fosfodiesteráza 1 (PDE1). Enzym PDE1 je závislý na CaM, proteinu, který váže vápník a který je slabě inhibován vinpocetinem. CaM je slabě inhibován Ca²⁺. Vinpocetin může slabě inhibovat účinek CaM na PDE1 buď inhibicí kalmodulinu nebo svým účinkem na Ca²⁺. CaM zvyšuje relaxační účinek oxidu dusnatého zvýšením cyklického guanosin monofosfátu (cGMP).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vinpocetin se rychle vstřebává a maximální plazmatická koncentrace se dosahuje 1 hodinu po orálním podání bez ohledu na dávku a příjem potravy a pohybovala se od 20 do 63 ng/ml. Primárním místem jeho absorpce je proximální část střevního traktu.

Biologická dostupnost

Bylo zjištěno, že biologická dostupnost vinpocetinu je vysoce variabilní, v rozmezí od 6,7 % do 57 %, a zvyšuje se při současném příjmu potravy.

Distribuce

Plazmatické proteiny se značně váží na vinpocetin. Distribuční objem je $246,7 \pm 88,5$ litrů, což naznačuje vysokou vazbu v tkáních.

Vinpocetin snadno prochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Vinpocetin se značně metabolizuje v játrech. Hlavním metabolitem je kyselina apovinkaminová (AVA), která se tvoří u lidí ve 25 – 30 %. Po orálním podání je hodnota AUC metabolitu AVA dvakrát vyšší než AUC po i.v. podání, což ukazuje na tvorbu AVA během „first-pass“ metabolismu vinpocetinu. Mezi další identifikované metabolity patří hydroxyvinpocetin, hydroxy-AVA, dihydroxy-AVA-glycinát a konjugáty (sulfátové nebo glukuronidové konjugáty) těchto metabolitů. Množství vinpocetinu vyloučeného v nezměněné podobě představovalo pouze malé procento dávky u všech sledovaných druhů.

Eliminace

Eliminace vinpocetinu probíhá vylučováním renální cestou.

Kyselina apovinkaminová je vylučována renální cestou jednoduchou glomerulární filtrací; její eliminační poločas se liší v závislosti na dávce vinpocetinu a způsobu podání.

Eliminační poločas vinpocetinu je $1,51 \pm 0,4$ h a eliminační poločas kyseliny apovinkaminové je $3,81 \pm 1,19$ h po perorálním podání.

Celková plazmatická clearance (CL) je v rozmezí $2,2 \pm 0,9$ l/kg/h a distribuční koeficient původního léčiva $6,7 \pm 3,7$ l/kg.

Linearita/nelinearita

Při opakovaných orálních dávkách 5 mg a 10 mg vinpocetinu byla pozorována lineární kinetika. Vinpocetin se neakumuluje ani nezpůsobuje autoindukci.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace vinpocetinu spolu se snížením rychlosti vylučování a plazmatické clearance AVA s následným delším poločasem eliminace. V literatuře není popsána žádná studie, která by prokázala farmakokinetiku po orálním podání vinpocetinu starším osobám s poruchou funkce jater.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Středně těžká porucha funkce jater způsobuje významné rozdíly ve vazbě na plazmatické proteiny, v eliminačním poločasu a ve zdánlivém distribučním objemu vinpocetinu, ale neovlivňuje plazmatickou clearance ani plochu pod křivkou (AUC). Protože se clearance nezměnila a distribuční objem (Vd) se téměř zdvojnásobil, eliminační poločas se významně zvýšil, když se zhoršila funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Akutní toxicita

Hodnoty akutní toxicity (LD₅₀) pro vinpocetin byly podobné u myši a potkanů. Perorální hodnoty LD₅₀ u myši a potkanů byly 534, respektive 503 mg/kg tělesné hmotnosti.

Příčina smrti byla vyšetřována a byla zjištěna ataxie a křeče. Nebyly zaznamenány žádné rozdíly specifické pro pohlaví.

Subakutní toxicita

Když bylo samcům potkanů kmene CD podáváno perorálně 25 nebo 100 mg/kg tělesné hmotnosti vinpocetinu po dobu čtyř týdnů, nebyla zaznamenána žádná úmrtí ani změny přírůstku tělesné hmotnosti. Při vyšší dávce bylo pozorováno zvýšení slinění a hmotnosti jater a štítné žlázy. U potkanů kmene Sprague-Dawley, kterým bylo perorálně podáváno 3, 10 nebo 30 mg/kg tělesné hmotnosti vinpocetinu po dobu pěti dnů nebyl průměrný arteriální tlak změněn, ale při vysoké dávce byl zvýšen srdeční výdej. Po podání nízké dávky byl dále zaznamenán snížený průtok krve průduškami a po podání vysoké dávky pak zvýšený průtok krve splachnickou oblastí. U potkanů, kterým byl perorálně podáván vinpocetin po dobu pěti týdnů, byly mezi pozorovanými účinky příjem tekutin, zvýšený objem moči a úbytek hmotnosti nebo snížený přírůstek hmotnosti.

Chronická toxicita

Chronická toxicita byla testována v průběhu orálního podávání na potkanech a psech. Nebyla pozorována žádná úmrtí spojená s expozicí vinpocetinu. U potkanů ani u psů nedošlo ve studovaných parametrech k detekovatelné trvalé změně.

Reprodukční studie

Výsledky studií reprodukční toxicity u zvířat ukázaly nezměněnou plodnost samců a samic při nižších dávkách. Nebyly zjištěny teratogenní ani fetotoxické účinky.

Ve studiích s vysokými dávkami bylo hlášeno jen několik případů krvácení z placenty, potratů (pravděpodobně v důsledku zvýšeného průtoku krve placentou).

U gravidních potkanů, kterým byl podáván vinpocetin perorálně v různých dávkách, bylo prokázáno na dávce závislé zvýšení ztrát po implantaci, vyšší frekvence časných a úplných resorpcí, nižší tělesná hmotnost plodu a méně živých plodů a současně absence mateřské toxicity. Plody potkanů také vykazovaly na dávce závislé zvýšení výskytu defektů komorového septa a plných nadpočetných thorakolumbálních žeber. Gravidní samice králíka, kterým byl podáván vinpocetin (i když ve vyšších dávkách než potkani), také vykazovaly nárůst poimplantačních ztrát a méně živých plodů jako i výrazně nižších tělesných hmotností plodů. Expozice vinpocetinu proto vedla k podobným účinkům na embryofetální vývoj u potkanů a králíků. Celkově je vinpocetin spojen s nepříznivými účinky na reprodukci, s potratem nebo poškozením vývoje plodu a vinpocetin může být potenciálním rizikem pro těhotné ženy.

Perinatální a postnatální studie neprokázaly žádné toxické účinky v příští generaci.

Mutagenita

Vinpocetin nezpůsobil mutace u žádného z bakteriálních kmenů použitých v Amesově testu. Léčivo však způsobuje na dávce závislé zvýšené poškození DNA v jaterních buňkách. To bylo hodnoceno v kometovém testu, který byl posouzen jako nejednoznačný.

Karcinogenita

Vinpocetin je alkaloid příbuzný vinkaminu, což je látka, která je známa již dlouho a u níž nebyl nikdy prokázán žádný onkogenní nebo mutagenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát
Částečně substituovaná hyprolosa
Mastek
Monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety se dodávají v PVC/Al blistrech.

Vinpocetine Covex S.A. 5 mg: jedna krabička obsahuje 50 nebo 60 tablet (2 blistry po 25 tabletách nebo 3 blistry po 20 tabletách).

Vinpocetine Covex S.A. 10 mg: jedna krabička obsahuje 30, 45, 60 nebo 90 tablet (2, 3, 4 nebo 6 blisterů po 15 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Vinpocetine Covex S.A. 5 mg tablety: 83/543/18-C
Vinpocetine Covex S.A. 10 mg tablety: 83/544/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1.12.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 12. 2021