

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vinpocetin Covex 5 mg tablete
Vinpocetin Covex 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vinpocetin Covex 5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg vinpocetina.

Vinpocetin Covex 10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg vinpocetina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat (glejte poglavje 4.4).


Ena tableta zdravila Vinpocetin Covex 5 mg vsebuje 66,55 mg laktoze monohidrat.


Ena tableta zdravila Vinpocetin Covex 10 mg vsebuje 133,1 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

5 mg tablete: bele, ravne in okrogle tablete (premer 0,6 cm). Na zgornji strani je razdelilna zareza, na hrbtne strani pa vtisnjen logo . Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

10 mg tablete: bele, ravne in okrogle tablete (premer 0,8 cm). Na zgornji strani je razdelilna zareza, na hrbtne strani pa vtisnjen logo . Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vinpocetin Covex je indicirano pri odraslih za simptomatsko zdravljenje cerebrovaskularnih bolezni različnega izvora: ishemične hipoperfuzije, različnih oblik ishemičnih hipoperfuzijskih stanj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi)

5-10 mg trikrat na dan ne dlje kot en mesec, nato pa 5 mg trikrat na dan dva meseca. Potencialne koristi daljšega zdravljenja niso znane.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična in/ali jetrna okvara

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvično in/ali jetrno okvaro ni potrebno; kljub temu je pri dajanju zdravila bolnikom z ledvično ali jetrno insuficienco potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatkov ni na voljo. Zdravila Vinpocetin Covex se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Tablete je treba vzeti skupaj z vodo po obroku, brez žvečenja.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost in dojenje.
- Nedavna možganska krvavitev.
- Akutna faza hemoragične cerebralne možganske kapi.
- Huda koronarna bolezen.
- Huda aritmija.
- Intrakranialna hipertenzija.
- Otroci in mladostniki, stari manj kot 18 let (glejte poglavje 4.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Vinpocetin Covex je treba predpisovati previdno bolnikom s srčno aritmijo in tistim, ki se zdravijo z antihipertenzivi.

Uporabi vinpocetina se je treba izogibati, kadar je to le mogoče, pri bolnikih s podaljšanim intervalom Q-T, saj pri njih obstaja večje tveganje za aritmijo, kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi intoleranco na druge alkaloidne vinka (alkaloidne rožnatega zimzelena) in bolnikih z ledvično ali jetrno insuficienco.

Če dajemo vinpocetin bolnikom s podaljšanjem intervala Q-T ali bolnikom, ki uporabljajo zdravila, ki lahko podaljšajo interval Q-T, je priporočljivo spremljanje EKG pri teh bolnikih.

Bolnike s hipotenzijo ali ortostatsko hipotenzijo je treba opozoriti, da lahko dolgotrajna uporaba vinpocetina povzroči blago znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka.

Pri vnetnih poškodbah oči je treba vinpocetin uporabljati previdno in pod nadzorom.

Pri sočasni uporabi nekaterih antikoagulantov in nesteroidnih protivnetnih zdravil je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo Vinpocetin Covex vsebuje laktozo monohidrat.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje, in v primeru sočasnega zdravljenja z antihipertenzivi, zdravili, ki lahko podaljšajo interval Q-T, antiaritmiki in antikoagulantni.

Ker vinpocetin zmanjša agregacijo trombocitov, se je treba njegovi uporabi izogibati pri bolnikih, ki jemljejo zdravila za redčenje krvi. Vinpocetina se zato ne sme jemati sočasno z acetilsalicilno kislino, klopidogrelom, diklofenakom, ibuprofenom, naproksenom, dalteparinom, enoksaparinom, heparinom, varfarinom in podobnimi zdravili.

Vinpocetin ima šibak zaviralni učinek na CYP2C9. To lahko povzroči nekatere interakcije z zdravili, ki se presnavljajo preko citokroma P450. Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate, je potrebna previdnost.

Vinpocetina se ne sme jemati skupaj z zelišči za redčenje krvi, kot so kajenski poper, česen, kitajski cimet, dvokrpi ginko (*gingko biloba*), izvleček grozdnih pešk, angelika (*dong quai*) in beli vratič.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Vinpocetin Covex je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Podatkov o uporabi vinpocetina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Vinpocetin prehaja skozi placentno pregrado, vendar je v placenti in plodu njegova koncentracija manjša kot v krvi matere. Teratogenih učinkov in učinkov, toksičnih za plod, niso opazili. V študijah na živalih je uporaba velikih odmerkov vinpocetina v izjemnih primerih povzročila krvavitev placente in splav, verjetno zaradi povečanega placentarnega krvnega pretoka. Pri glodavcih je vinpocetin zmanjšal maso ploda, povečal tveganje za splav, ugotovili pa so tudi, da ima lahko škodljive učinke na razmnoževanje. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Vinpocetin Covex je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Vinpocetin se izloča v materino mleko.

Podatkov o uporabi vinpocetina med dojenjem ni oziroma jih je malo.

Plodnost

Študij plodnosti pri ljudeh niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokazov, da ima zdravilo Vinpocetin Covex kakršen koli vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Poročani neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti glede na klasifikacijo MedDRA. Neželeni učinki so bili razvrščeni glede na njihovo pogostnost po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, trombocitopenija	anemija, aglutinacija eritrocitov
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija	izguba apetita, anoreksija, sladkorna bolezen	
Psihiatrične motnje		nespečnost, motnje spanja, anksioznost	evforično razpoloženje, depresija

Organski sistem	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	omotica, motnje okusa, stupor, hemipareza, somnolenca, amnezija	tremor, konvulzije, krči
<i>Očesne bolezni</i>		edem optičnega diska	hiperemija očesne veznice
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	vrtočlavica	ojačan ali zmanjšan sluh, izguba sluha, timpanično zvenenje	
<i>Srčne bolezni</i>		ishemija/infarkt miokarda, angina pektoris, bradikardija, tahikardija, ekstrasistole, palpitacije	aritmija, atrijska fibrilacija
<i>Žilne bolezni</i>	arterijska hipotenzija	arterijska hipertenzija, navali vročine, tromboflebitis	nihanja krvnega tlaka
<i>Bolezni prebavil</i>	bolečine v trebuhu, zaprtje, diareja, dispepsija, bruhanje	suha usta, navzeja, nelagodje v trebuhu	stomatitis, disfagija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		eritem, hiperhidroza, srbečica, urtikarija, izpuščaji	dermatitis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		astenija, splošno slabo počutje, utrujenost, občutek toplote	neprijeten občutek v prsnem košu, hipotermija
<i>Preiskave</i>		zvišane ravni trigliceridov v krvi, depresija S-T segmenta v EKG, zmanjšano ali zvečano število eozinofilcev, spremembe vrednosti jetrnih encimov	povečano ali zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število eritrocitov, skrajšan protrombinski čas, povečanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja niso poročali.

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja so priporočeni splošni ukrepi za izločanje zdravila, simptomatsko in podporno zdravljenje, ki je večinoma namenjeno podpori kardiorespiratorne funkcije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi psihostimulansi in učinkovine za obnavljanje celic CŽS

Oznaka ATC: N06BX18

Vinpocetin je polsintetični derivat alkaloida vinkamina.

Mehanizem delovanja

Vinpocetin je učinkovina, ki povzroča vazodilatacijo. Vinpocetin je spojina s kompleksnim učinkom na presnovne procese in krvni pretok v možganih, vpliva pa tudi na reološke lastnosti krvi.

Širi možganske krvne žile in povečuje pretok krvi v možganih.

Zavira napetostno odvisne Na^+ and Ca^{2+} kanalčke.

Vinpocetin zavira tudi receptorje za *N*-metil-D-aspartat (NMDA) in α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino (AMPA).

Vinpocetin selektivno zavira fosfodiesterazo tipa 1 (PDE1), odvisno od Ca^{2+} / kalmomodulina (CaM). PDE1 je odvisna od CaM, beljakovine, ki veže kalcij in ki jo šibko zavira vinpocetin. CaM šibko zavirajo kalcijevi ioni (Ca^{2+}). Vinpocetin lahko šibko zavira učinek CaM na PDE1, bodisi z zaviranjem kalmomodulina ali njegovega učinka na Ca^{2+} . CaM poveča učinek sproščanja dušikovega(II) oksida preko povečanja količine cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vinpocetin se zlahka absorbira. Največje koncentracije v plazmi so izmerjene 1 uro po peroralni uporabi, ne glede na odmerek in vnos hrane, in so v razponu med 20 ng/ml in 63 ng/ml. Primarno mesto absorpcije je proksimalni del črevesnega trakta.

Biološka uporabnost

Ugotovljeno je bilo, da je biološka uporabnost vinpocetina zelo spremenljiva in se giblje od 6,7 % do 57 % ter se povečuje s sočasnim vnosom hrane.

Porazdelitev

Vinpocetin se obsežno veže na plazemske beljakovine. Porazdelitveni volumen je $246,7 \pm 88,5$ litra, kar kaže na veliko vezavo na tkiva.

Vinpocetin zlahka prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Vinpocetin se v veliki meri presnavlja v jetrih. Glavni presnovek je apovinkaminska kislina (AVA), pri ljudeh znaša količina le-te 25 - 30 %. Po peroralnem dajanju je AUC AVA dvakrat večja kot po i.v. dajanju, kar kaže na to, da AVA nastaja med prvim prehodom vinpocetina skozi jetra. Dodatni prepoznani presnovki vključujejo hidroksi-vinpocetin, hidroksi-AVA, dihidroksi-AVA-glicinat, in konjugate (sulfatni ali glukuronidni konjugati) teh presnovkov. Količina vinpocetina, izločenega v nespremenjeni obliki, je predstavljala le majhen odstotek odmerka pri vseh preučevanih vrstah.

Izločanje

Vinpocetin se izloča skozi ledvice.

Apovinkaminska kislina se izloči skozi ledvice s preprosto glomerularno filtracijo; njen razpolovni čas izločanja se razlikuje glede na odmerek vinpocetina in poti uporabe.

Razpolovni čas izločanja vinpocetina po peroralni uporabi je $1,51 \pm 0,4$ h, razpolovni čas izločanja apovinkaminske kisline pa $3,81 \pm 1,19$ h.

Skupni plazemski očistek (CL) osnovne učinkovine je bil $2,2 \pm 0,9$ l/kg/h, koeficient porazdelitve pa $6,7 \pm 3,7$ l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Linearno kinetiko so opazili pri ponavljajoči peroralnih odmerkih 5 mg in 10 mg vinpocetina. Vinpocetin se ne kopiči in ne povzroča samodejne indukcije.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih so opazili manjše plazemske koncentracije vinpocetina, skupaj z zmanjšanjem hitrosti izločanja in plazemskega očistka AVA in posledično daljšim razpolovnim časom izločanja. V literaturi ni študij, ki bi dokazovale farmakokinetiko peroralne uporabe vinpocetina pri starejših osebah z okvaro jeter.

Jetrna in/ali ledvična okvara

Zmerna okvara jeter povzroča pomembne razlike v vezavi v plazmi, razpolovnem času izločanja in navideznem volumnu porazdelitve vinpocetina, vendar ne vpliva na plazemski očistek niti na površino pod krivuljo (AUC). Ker se očistek ni spremenil in se je volumen porazdelitve (Vd) skoraj podvojil, se je razpolovna doba izločanja znatno povečala, saj se je delovanje jeter poslabšalo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost

Akutna toksičnost

Vrednosti akutne toksičnosti (LD₅₀) za vinpocetin so bile pri miših in podganah podobne. Vrednost LD₅₀ po peroralni uporabi pri miših in podganah je bila 534 mg/kg telesne mase oziroma 503 mg/kg telesne mase.

Raziskani vzroki smrti so bili ataksija in konvulzije. Razlike glede na spol niso bile zabeležene.

Subakutna toksičnost

Po peroralnem dajanju 25 mg ali 100 mg/kg telesne mase vinpocetina podganam moškega spola, tekom štiritedenskega obdobja, niso opazili smrti ali sprememb v povečevanju telesne mase. Pri večjih odmerkih so opazili povečano izločanje slin in povečano maso jeter in ščitnice. Pri Sprague-Dawley podganah, ki so dnevno prejemale peroralne odmerke 3 mg, 10 mg ali 30 mg/kg telesne mase vinpocetina, pet dni, povprečni arterijski tlak ni bil spremenjen, povečal pa se je minutni volumen srca pri večjem odmerku. Poleg tega so po dajanju majhnega odmerka opazili zmanjšan bronhialni pretok krvi, po dajanju velikega odmerka pa povečan splahnični pretok krvi. Pri podganah, ki so pet tednov peroralno prejemale vinpocetin, so opaženi učinki vključevali vnos tekočine, povečan volumen urina in izgubo telesne mase ali zmanjšano povečanje telesne mase.

Kronična toksičnost

Kronično toksičnost so preskušali med peroralno uporabo na podganah in psih. Primerov smrti, ki bi bili povezane z izpostavljenostjo vinpocetinu, niso opazili. Tako pri podganah kot pri psih ni bilo opaznih trajnih sprememb v preučevanih parametrih.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Rezultati študij škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazali nespremenjeno plodnost samcev in samic pri manjših odmerkih. Prav tako ni bilo mogoče zaznati nobenih teratogenih ali fetotoksičnih učinkov.

V študijah z velikimi odmerki so poročali o nekaj primerih placentne krvavitve, splava (domnevno zaradi povečanega pretoka posteljice).

Pri brejih podganah, ki so jim dajali vinpocetin, peroralno, v različnih odmerkih, so ugotovili od odmerka odvisno povečanje izgub po implantaciji, večjo pogostnost zgodnjih in popolnih resorpcij, manjšo telesno maso ploda in manj živih plodov, ob odsotnosti toksičnosti za mater. Pri zarodkih podgan se je pojavilo tudi od odmerka odvisno povečanje incidence defektov ventrikularnega septuma in celotnih nadštevilnih torakolumbalnih reber. Podobno, čeprav pri večjih odmerkih kot pri podganah, so pri brejih kunčjih samicah, ki so prejemale vinpocetin, poleg znatno manjše telesne mase ploda, ugotovili povečanje izgub po implantaciji in manj živih zarodkov. Izpostavljenost vinpocetinu je imela zato podobne učinke na razvoj zarodka in ploda pri podganah in kuncih. Ob upoštevanju vsega je vinpocetin povezan z neželenimi učinki na razmnoževanje, splavom ali škodljivim vplivom na razvoj ploda in lahko predstavlja potencialno nevarnost za nosečnice. Perinatalne in postnatalne študije niso pokazale toksičnih učinkov na naslednjo generacijo.

Mutagenost

Vinpocetin ni povzročil mutacij nobenega bakterijskega seva, uporabljenega v Amesovem testu. Vendar pa je učinkovina pri kometnem preskusu povzročila z odmerkom povezano povečanje poškodbe DNA v jetrnih celicah, kar je bilo ocenjeno kot dvoumno.

Kancerogenost

Vinpocetin je alkaloid iz družine učinkovine vinkamin, že dolgo poznane učinkovine za katero niso ugotovili nobenega onkogenega ali mutagenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

magnezijev stearat
malo substituirana hidroksipropilceluloza
smukec
laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/aluminija.

Zdravilo Vinpocetin Covex 5 mg: ena kartonska škatla vsebuje 50 ali 60 tablet (2 pretisna omota po 25 tablet ali 3 pretisne omote po 20 tablet).

Zdravilo Vinpocetin Covex 10 mg: ena kartonska škatla vsebuje 30, 45, 60 ali 90 tablet (2, 3, 4 ali 6 pretisnih omotov po 15 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02786/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 1. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 12. 2021