

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vincetan, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 5 mg winpocetyny (*Vinpocetinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki barwy białej, obustronnie płaskie, fazowane, o powierzchni gładkiej, jednolitej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie przewlekłej niewydolności krążenia mózgowego, w tym stany po udarze niedokrwiennym i otępienia naczyniopochodnego.
- Łagodzenie psychicznych i neurologicznych objawów niewydolności krążenia mózgowego.
- Leczenie przewlekłych zaburzeń krążenia w naczyniówce i siatkówce oka.
- Leczenie zaburzeń słuchu o podłożu naczyniowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 1 – 2 tabletki (5-10 mg) 3 razy na dobę.

Dawka podtrzymująca: 1 tabletki (5 mg) 3 razy na dobę.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z chorobami wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u dzieci ze względu na brak wystarczających danych klinicznych dla tej grupy wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lek należy przyjmować po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża.
- Karmienia piersią.

- Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.
- Stosowanie u dzieci ze względu na brak wystarczających badań klinicznych w tej grupie wiekowej.
- Ostra faza udaru krwotocznego.
- Ciężka choroba niedokrwienna serca.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie długotrwałego leczenia należy monitorować parametry biochemiczne krwi. Zaleca się kontrolę zapisu EKG w przypadku zespołu wydłużonego odcinka QT lub stosowania dodatkowego leku powodującego wydłużenie odcinka QT.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji gdy winpocetynę podawano z beta-adrenolitykami (takimi jak chloranolol, pindolol) oraz klopamidem, glibenklamidem, digoksyną, acenokumarolem, hydrochlorotiazidem.

W pojedynczych przypadkach winpocetyna nasila hipotensyjne działanie α -metylodopy, dlatego podczas stosowania takiej terapii skojarzonej zaleca się regularną kontrolę ciśnienia krwi.

Należy zachować ostrożność stosując winpocetynę w skojarzeniu z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy jak również z lekami przeciwartmicyznymi i przeciwzakrzepowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie winpocetyny jest przeciwwskazane w okresie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Ciąża

Winpocetyna przenika przez barierę łożyska, przy czym jej stężenie w łożysku i we krwi płodu jest mniejsze niż we krwi matki. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność rozrodczą, w tym wady rozwojowe u szczurów (patrz punkt 5.3).

W badaniach na zwierzętach, które otrzymywały duże dawki winpocetyny, w niektórych przypadkach zaobserwowano krwawienie z łożyska, a także poronienie, prawdopodobnie na skutek zwiększonego przepływu krwi przez łożysko.

Karmienie piersią

Winpocetyna przenika do mleka ludzkiego. Badania ze znakowaną winpocetyną wykazały, że radioaktywność w mleku była dziesięciokrotnie wyższa niż we krwi.

W ciągu 1 godziny 0,25% podanej dawki winpocetyny przenika do mleka. Stosowanie u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane, ponieważ winpocetyna przenika do mleka ludzkiego i brak jest wiarygodnych danych dotyczących jej wpływu na niemowlęta karmione piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu winpocetyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zaburzenia snu (bezsennaś, senność), zawroty i bóle głowy, osłabienie. Objawy te mogą być związane z chorobą podstawową.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zmiany ciśnienia krwi (głównie obniżenie ciśnienia krwi), uderzenia krwi do głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, zgaga i suchość w jamie ustnej.
Rzadko: bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: alergiczne odczyny skórne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: obniżenie odcinka ST, wydłużenie odcinka QT, częstoskurcz i dodatkowy skurcz serca. Objawy te ustępowały samoistnie i dlatego nie jest pewne, czy powodem wystąpienia tych objawów było zastosowanie winpocetyny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Aleje Jerozolimskie 181C, 02 - 222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Długotrwałe podawanie winpocetyny w dawce dobowej 60 mg jest bezpieczne. Nawet jednorazowe doustne przyjęcie dawki 360 mg winpocetyny, czyli 6-krotnie większej dawki od dawki zalecanej w praktyce klinicznej nie spowodowało wystąpienia działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychostymulujące i nootropowe,
kod ATC: N06BX18

Winpocetyna jest związkiem o złożonym mechanizmie działania, wpływającym korzystnie na metabolizm mózgowy i przepływ krwi w mózgu, oraz na właściwości reologiczne krwi.

Winpocetyna działa osłonowo na tkankę nerwową: łagodzi szkodliwy wpływ reakcji cytotoksycznych wywołanych przez aminokwasy. Winpocetyna zależnie od stężenia blokuje kanały sodowe (Na⁺) i wapniowe (Ca⁺) oraz hamuje działanie receptorów NMDA i AMPA. Blokowanie kanału sodowego może mieć związek z działaniem neuroprotektynym i przeciwdrgawkowym. Winpocetyna nasila neuroprotektynne działanie adenozyyny.

Winpocetyna pobudza metabolizm mózgowy: zwiększa zużycie glukozy i tlenu przez tkankę mózgową, zwiększa tolerancję komórek mózgu na hipoksję (niedotlenienie), zwiększa transport glukozy (wyłączne źródło energii dla mózgu) przez barierę krew-mózg, zmienia metabolizm glukozy na bardziej korzystny tlenowy szlak przemian energetycznych, wybiórczo hamuje działanie izoenzymu fosfodiesterazy cGMP-PDE zależnego od kompleksu Ca²⁺ - kalmodulina, w wyniku czego zwiększa się stężenie cAMP i cGMP w mózgu i następuje zwiotczenie mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Winpocetyna zwiększa stężenie ATP (adenozotryfosforan) i stosunek ATP/AMP (adenozotryfosforanu do adenozyno-5`-monofosforanu) w mózgu, inicjuje intensywny metabolizm tlenowy glukozy w mózgu, zwiększa metabolizm noradrenaliny i serotoniny w mózgu, pobudza układ noradrenergiczny i wykazuje działanie przeciwutleniające. W rezultacie wywiera ochraniający wpływ na mózg.

Winpocetyna poprawia mikrokrażenie mózgu: hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza patologicznie zwiększoną lepkość krwi, zwiększa zdolność erytrocytów do odkształcania oraz hamuje wychwyty adenozyyny (która jest jednym z najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi) przez erytrocyty, przez co zwiększa ochronne działanie adenozyyny na układ nerwowy. Ułatwia także transport tlenu do tkanki mózgowej poprzez zmniejszenie powinowactwa tlenu do erytrocytów.

Winpocetyna selektywnie zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowe: zwiększa frakcję mózgową pojemności minutowej serca, zmniejsza opór naczyń mózgowych nie zmieniając parametrów krążenia układowego (ciśnienie krwi, pojemność minutowa serca, tętno, całkowity opór obwodowy).

Winpocetyna nie wywołuje tzw. efektu podkradania, a nawet przeciwnie, zwiększa perfuzję obszarów o zaburzonym ukrwieniu, nie wywołując zmian w miejscach o prawidłowym przepływie krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Winpocetyna jest szybko wchłaniana i maksymalne stężenie po doustnym podaniu osiąga w osoczu po 1 godzinie. Winpocetyna wchłaniana jest przede wszystkim w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

W badaniach na szczurach, którym podawano doustnie znakowaną winpocetynę maksymalne stężenie w tkankach stwierdzano po 2-4 godzinach po podaniu winpocetyny. Największe stężenie winpocetyny stwierdzono w wątrobie i przewodzie pokarmowym. Stężenie winpocetyny znakowanej związkiem radioaktywnym w mózgu nie przekraczało wartości oznaczanych we krwi.

U ludzi: wiązanie z białkami wynosi 66%. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnej dawki winpocetyny wynosi 7%. Objętość dystrybucji wynosi $246,7 \pm 88,5$ litrów, co wskazuje na znaczne wiązanie z tkankami. Klirens winpocetyny ($66,7$ l/godz.) jest większy niż klirens wątrobowy (50 l/godz.), co świadczy o pozawątrobowym metabolizmie winpocetyny.

Metabolizm

Głównym metabolitem winpocetyny jest kwas apowinkaminowy (AVA), który u ludzi stanowi 25-30% metabolitów. Po podaniu doustnym pole pod krzywą AVA jest dwukrotnie większe niż po podaniu dożylnym, co świadczy o tworzeniu się AVA podczas efektu pierwszego przejścia winpocetyny. Pozostałymi metabolitami winpocetyny są: hydroksywincetyna, hydroksy-AVA, dihydroksy-AVA-glicynian i ich połączenia z glukuronianami i (lub) siarczanami.

U każdego z badanych gatunków zwierząt ilość winpocetyny wydalanej w postaci niezmienionej wynosiła zaledwie kilka procent podanej dawki.

Eliminacja

Okres półtrwania winpocetyny u ludzi wynosi $4,83 \pm 1,29$ godz. W badaniach ze związkami znakowanymi radioaktywnie stwierdzono, że winpocetyna wydalana jest głównie z moczem (60%) oraz z kałem (40%). U szczurów i psów większość znakowanej dawki pochodziła z dróg żółciowych, jednak nie potwierdzono znacznego stężenia winpocetyny w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Kwas apowinkaminowy jest wydalany przez nerki drogą prostego przesączania kłębuszkowego, jego okres półtrwania zmienia się w zależności od dawki i drogi podania winpocetyny.

Liniowość lub nieliniowość

Podczas wielokrotnego podawania doustnej dawki 5 mg i 10 mg winpocetyny zaobserwowano, że jej stężenia w osoczu w stanie równowagi wynosiły odpowiednio $1,2 \pm 0,27$ ng/ml oraz $2,1 \pm 0,33$ ng/ml, co wskazuje na liniową farmakokinetykę winpocetyny.

Zmiany właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z chorobami współistniejącymi

Ponieważ winpocetyna jest wskazana do stosowania głównie u osób starszych, u których obserwuje się zmiany właściwości farmakokinetycznych winpocetyny (zmniejszone wchłanianie, zmiany w dystrybucji i metabolizmie, zmniejszone wydalanie), wyniki badań kinetyki winpocetyny w tej grupie wiekowej mają szczególne znaczenie, zwłaszcza podczas długiego stosowania. Badania te wykazały, że właściwości farmakokinetyczne winpocetyny u osób starszych nie różnią się w sposób istotny od tychże właściwości obserwowanych u pacjentów młodszych oraz, że nie dochodzi do kumulacji winpocetyny. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ponieważ u tych pacjentów winpocetyna nie ulega kumulacji, nawet podczas długotrwałego stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania nad toksycznością ostrą winpocetyny przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Nie udało się ustalić dawki doustnej LD₅₀ u psów, ponieważ zwierzęta nie tolerowały dawki większej niż 400 mg/kg mc. (wymioty).

Toksyczność podostna

U szczurów po dożylnym podawaniu dawek winpocetyny do 8 mg/kg mc. przez 14 dni nie obserwowano żadnych toksycznych objawów, podobnie jak u psów, które otrzymywały dożylną dawkę do 5 mg/kg mc. przez 28 dni. Po podaniu większych dawek winpocetyny obserwowano u psów wzmożone ślinienie się, zwiększoną częstość akcji serca oraz przyspieszony oddech. Szczury, którym podawano winpocetynę doustnie przez 28 dni, tolerowały dawkę nawet 25 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła

W badaniach nad toksycznością przewlekłą winpocetyny, którą podawano przez ponad rok, nie obserwowano żadnych patologicznych zmian w stanie klinicznym zwierząt i w badaniach laboratoryjnych, np. u szczurów przyjmujących doustnie winpocetynę w dawce 100 mg/kg mc. przez 6 miesięcy nie obserwowano żadnych układowych działań toksycznych winpocetyny. U psów stwierdzono obniżone łaknienie i wymioty dopiero po przyjęciu dawki 45 mg/kg mc. Po dożylnym podawaniu winpocetyny w dawce większej niż 5 mg/kg mc. przez 90 dni obserwowano u psów niepożądane działania, takie jak: zmniejszony apetyt, drgawki, przyspieszone tętno i przyspieszony oddech, przy braku zmian wyników badań laboratoryjnych i histologicznych.

Wpływ na płodność

Wyniki badań wskazują, że winpocetyna nie wywiera szkodliwego wpływu na płodność samców i samic badanych gatunków zwierząt.

Podanie doustne winpocetyny szczurom w czasie ciąży spowodowało deformacje, w tym wady rozwojowe, w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie w oparciu o mg/m² powierzchni ciała. U królików, gatunku bardziej zbliżonego metabolicznie do człowieka, śmiertelność zarodkowo-płodowa wystąpiła przy 15-krotnie wyższym poziomie dawki (300 mg/kg/dobę w porównaniu z 20 mg/kg/dobę) niż u szczurów.

W niektórych przypadkach, podczas podawania dużych dawek winpocetyny, obserwowano krwawienie z łożyska i poronienia, prawdopodobnie w wyniku zwiększonego przepływu krwi przez łożysko.

U ciężarnych samic toksyczne działanie winpocetyny zwiększało się podczas podawania drogą dożylną. Badania nad toksycznością okołoporodową i poporodową winpocetyny nie wykazały jej toksycznego wpływu na kolejne pokolenie.

Mutagenność

Po zastosowaniu kilku metod badawczych stwierdzono, że winpocetyna nie ma działania mutagennego.

Rakotwórczość

Wyniki badań trwających 2 lata wskazują, że winpocetyna nie ma działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono niezgodności fizycznych i chemicznych z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 blistry PVC/PVDC/Al, zawierające po 25 tabletek, w tekturowym pudełku

4 blistry PCV/PVDC/Al, zawierające po 25 tabletek, w tekturowym pudełku

Pojemnik PE z zamknięciem PE zawierający 100 tabletek, w tekturowym pudełku

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

tel.: +48 (71) 352 95 22

faks: +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10899

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 listopada 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO