

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vincetan Forte, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg winpocetyny (*Vinpocetinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna – 158 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki barwy białej do jasnożółtej, gładkie, w kształcie obustronnie wypukłego krążka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie przewlekłej niewydolności krążenia mózgowego, w tym stany po udarze niedokrwinnym 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

Produkt leczniczy Vincetan Forte stosuje się doustnie: 1 tabletki (10 mg) trzy razy na dobę (30 mg).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci. Nie należy podawać produktu leczniczego dzieciom ze względu na brak wystarczających danych klinicznych w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować po posiłkach.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.
- Stosowanie u dzieci ze względu na brak wystarczających danych z 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

Zaleca się wykonywanie kontrolnych badań EKG u pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT lub u osób jednocześnie przyjmujących leki, które powodują wydłużenie odstępu QT.

Produkt leczniczy Vincetan Forte zawiera laktozę, dlatego 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 jednocześnie z lekami beta-adrenolitycznymi, takimi jak kloranolol, pindolol i klopamid, ani z glibenklamidem, digoksyną, acenokumarolem czy hydrochlorotiazidem.

W pojedynczych przypadkach winpocetyna nasila hipotensyjne działanie α -metylodopy, dlatego podczas stosowania takiej terapii skojarzonej zaleca się systematyczną kontrolę ciśnienia krwi. Należy zachować ostrożność podając winpocetynę jednocześnie z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, a także z lekami przeciwwarytmicznymi i przeciwzakrzepowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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, a brak wiarygodnych danych dotyczących jej wpływu na niemowlęta karmione piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

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

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.

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; inne, kod ATC: N06 BX 18.

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 neuroprotektynowym i przeciwdrgawkowym. Winpocetyna nasila neuroprotektynowe działanie adenozyne.

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 adenozyne-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 mikrokrazenie mózgu: hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza patologicznie zwiększoną lepkość krwi, zwiększa zdolność erytrocytów do odkształcania oraz hamuje wychwytywanie adenozyne (która jest jednym z najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi) przez erytrocyty, przez co zwiększa ochronne działanie adenozyne 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 po doustnym podaniu osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1 godzinie. Winpocetyna wchłaniana jest przede wszystkim w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

W badaniach z zastosowaniem winpocetyne znakowanej radioaktywnie, którą podawano doustnie szczurom, najwyższe stężenia oznaczano w wątrobie i przewodzie pokarmowym. Maksymalne stężenie w tkankach oznaczono po 2-4 godzinach od podania winpocetyne. Stężenie substancji radioaktywnej w mózgu nie przekraczało wartości oznaczanych we krwi.

U ludzi: wiązanie z białkami wynosi 66%. Całkowita dostępność biologiczna po doustnym podaniu winpocetyne wynosi 7%. Objętość dystrybucji wynosi 246,7 ± 88,5 l, co wskazuje na znaczne wiązanie z tkankami. Klirens winpocetyne (66,7 l/h) jest wyższy niż klirens wątrobowy (50 l/h), co świadczy o pozawątrobowym metabolizmie leku.

Metabolizm

Głównym metabolitem winpocetyne jest kwas apowinkaminowy (AVA), który u ludzi stanowi 25-30% metabolitów. Po podaniu doustnym pole po krzywą AVA jest dwukrotnie większe niż po podaniu dożylnym, co świadczy o tworzeniu się AVA podczas efektu pierwszego przejścia

winpocetyny. Pozostałymi metabolitami winpocetyny są: hydroksywinpocetyna, hydroksy-AVA, dihydroksy-AVA-glicynian i ich połączenia z glukuronianami i (lub) siarczanami. U każdego z badanych gatunków zwierząt, ilość winpocetyny wydalanej w postaci niezmięnionej wynosiła zaledwie kilka procent podanej dawki.

Eliminacja

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

Kwas apowinkaminowy jest wydalany przez nerki drogą prostego przesączania kłębkowego, 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

Winpocetyna jest wskazana do stosowania głównie u osób w podeszłym wieku, u których obserwuje się zmiany właściwości farmakokinetycznych (zmniejszone wchłanianie, zmiany w dystrybucji i metabolizmie, zmniejszone wydalanie produktu leczniczego). Przeprowadzono badania kinetyki w tej grupie wiekowej, które wykazały, że właściwości farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku nie różnią się w sposób istotny od właściwości u pacjentów młodszych oraz że nie dochodzi do kumulacji. W wypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ponieważ nawet w tych przypadkach winpocetyna nie kumuluje się nawet podczas długotrwałego stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra: badania toksyczności ostrej winpocetyny przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Nie udało się ustalić doustnej dawki LD_{50} u psów, ponieważ zwierzęta nie tolerowały dawki większej niż 400 mg/kg mc. (wymioty).

Toksyczność podostra: u szczurów po dożylnym podawaniu dawek do 8 mg/kg masy ciała przez 14 dni nie obserwowano toksycznych objawów produktu leczniczego, podobnie jak u psów, które otrzymywały dożylną dawkę do 5 mg/kg masy ciała przez 28 dni. Po podaniu większych dawek zaobserwowano wzmożone ślinienie, zwiększoną częstość akcji serca oraz przyspieszony oddech. Podczas podawania doustnego przez 28 dni, szczury tolerowały dawki do 25 mg/kg masy ciała.

Toksyczność przewlekła: w badaniach toksyczności przewlekłej trwających ponad rok, nie obserwowano żadnych patologicznych zmian w stanie klinicznym zwierząt i w badaniach laboratoryjnych, np. u szczurów przyjmujących doustnie produkt leczniczy w dawce 100 mg/kg masy ciała przez 6 miesięcy nie obserwowano układowych działań toksycznych. U psów stwierdzono zmniejszone łaknienie i wymioty po dawkach ponad 45 mg/kg mc.

Po dożylnym podawaniu ponad 5 mg/kg mc. przez 90 dni obserwowano u psów działania niepożądane, 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 ani 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 toksycznego wpływu na kolejne pokolenie.

Mutagenność: kilkoma metodami stwierdzono, że winpocetyna nie wywiera działania mutagennego.

Rakotwórczość: wyniki badań trwających dwa lata wskazywały brak działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

30 szt.

90 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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 242E
tel.: + 48 71 352 95 22
faks: + 48 71 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25171

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.2019 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**