

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VICEBROL FORTE, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 10 mg winpocetyny (*Vinpocetinum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 200,6 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem po jednej stronie

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Łagodzenie objawów przewlekłych zaburzeń krążenia mózgowego, występujących w następstwie udaru (niedomogi pamięci, obniżenie sprawności intelektualnej, niezdolność ruchów),
- Łagodzenie psychicznych i neurologicznych objawów związanych z zaburzeniami krążenia mózgowego w przebiegu miażdżycy tętnic mózgowych, w tym otępienia naczyniopochodnego,
- Leczenie wspomagające zaburzeń wzroku o podłożu naczyniowym,
- Leczenie wspomagające zaburzeń słuchu pochodzenia naczyniowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 tabletki trzy razy na dobę, tj. 30 mg.

Działanie winpocetyny rozpoczyna się po około tygodniu; pełne działanie lecznicze osiągnięte jest w ciągu trzech miesięcy, a poprawę stanu pacjenta można obserwować po 6-12 miesiącach terapii.

Osoby w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Dawki należy zmniejszyć u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4). Zmiana dawkowania nie jest konieczna w pozostałej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego VICEBROL FORTE nie należy stosować u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, po posiłku.

Tabletki należy połykać, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Ciężka choroba niedokrwienna i zaburzenia rytmu serca
- Krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego
- Okres ciąży i karmienie piersią.
- Dzieci i młodzież – ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania winpocetyny w tej grupie wiekowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W zaawansowanej niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę leku. W przypadku wystąpienia spadku ciśnienia krwi bądź zaburzeń rytmu serca, należy zaprzestać jego stosowania.

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

Zawartość laktozy

Produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaobserwowano żadnych interakcji w przypadku podawania winpocetyny z beta-adrenolitykami, takimi jak chloranolol i pindolol, z klopamidem lub hydrochlorotiazidem. W rzadkich przypadkach winpocetyna nasilała hipotensyjne działanie α -metylodopy, dlatego podczas stosowania takiej terapii skojarzonej zaleca się regularną kontrolę ciśnienia krwi. Winpocetyna podawana jednocześnie z adenozyną zwiększa neuroprotecyjne działania tej ostatniej. Nie stwierdzono interakcji z digoksyną i acenokumarolem. Leczenie skojarzone z winpocetyną nie stanowiło potencjalnego ryzyka wystąpienia oddziaływań z innymi lekami w przypadku leczenia cukrzycy glibenklamidem.

Należy zachować ostrożność podając winpocetynę jednocześnie z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, jak również z lekami przeciwwarytmicznymi i przeciwwzakrzepowymi.

4.6 Cięża i laktacja

Stosowanie winpocetyny w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Ciąża

Winpocetyna przenika przez łożysko, jednakże osiąga mniejsze stężenie w łożysku i we krwi płodu niż we krwi matki. Nie wykazano działania teratogennego winpocetyny.

W badaniach na zwierzętach, podczas stosowania dużych dawek winpocetyny w kilku przypadkach odnotowano krwawienie z łożyska oraz poronienia (prawdopodobnie w wyniku zwiększonego przepływu krwi w łożysku).

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane, ponieważ winpocetyna przenika do mleka kobiecego. Badania ze znakowaną winpocetyną wykazały, że radioaktywność w mleku kobiety była dziesięciokrotnie większa niż we krwi. Ilość wydzielonej znakowanej winpocetyny w czasie 1 godziny stanowi 0,25 procent podanej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania określoną następująco:

- bardzo często: ($\geq 1/10$)
- często: ($\geq 1/100, < 1/10$)
- niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- rzadko: ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- bardzo rzadko: ($\geq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na

podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca: obniżenie odcinka ST, wydłużenie odcinka QT, częstoskurcz i skurcze dodatkowe.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zmiany ciśnienia krwi (głównie obniżenie ciśnienia krwi), zaczerwienienie skóry twarzy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zaburzenia snu (bezsennaść, senność), zawroty i bóle głowy, osłabienie, mrowienie kończyn, wzmożone pocenie się, nadaktywność ruchowa, które mogą też być objawami choroby podstawowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, zgaga, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: alergie 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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W kilku badaniach stosowano winpocetynę w dawce 60 mg na dobę i nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych. Działania niepożądane nie występują nawet po

zastosowaniu sześciokrotnie większej dawki od dawki zalecanej przez lekarza (360 mg).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki. Inne leki psychostymulujące i nootropowe.

Kod ATC: N 06 BX 18

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

Winpocetyna działa osłonowo na tkankę nerwową: łagodzi szkodliwy wpływ reakcji cytotoksycznych wywołanych przez aminokwasy. Zależnie od stężenia blokuje kanały sodowe (Na^+) i wapniowe (Ca^+) oraz hamuje działanie receptorów NMDA i AMPA. Nasila także neuroprotecyjne działanie adenozyiny.

Winpocetyna pobudza metabolizm mózgowy: zwiększa zużycie glukozy i tlenu przez tkankę mózgową, zwiększa tolerancję komórek mózgu na hipoksję (niedotlenienie), zwiększa transport glukozy (wyłączne źródła 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 Ca^{2+} - 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 adenozyino-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 winpocetyna wywiera ochraniający wpływ na mózg.

Winpocetyna poprawia mikrokrażenie mózgu: hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza patologicznie zwiększoną lepkość krwi, zwiększa zdolność do odkształcania erytrocytów (krwinek czerwonych) oraz hamuje wychwytywanie adenozyiny (substancja ta jest jednym z

najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi) przez erytrocyty, ułatwia 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 oporność naczyń mózgowych nie zmieniając parametrów krążenia układowego (ciśnienie krwi, pojemność minutowa serca, tętno, całkowity opór obwodowy).

Winpocetyna nie wywołuje tzw. efektu podkradania. W przeciwieństwie do tzw. efektu podkradania winpocetyna powoduje 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. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnej dawki winpocetyny wynosi 7%.

Dystrybucja

U ludzi wiązanie z białkami wynosi 66%. Objętość dystrybucji wynosi $246,7 \pm 88,5$ l, co wskazuje na znaczne wiązanie z tkankami.

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

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: hydroksywinpocetyna, hydroksy-AVA, dihydroksy-AVA-glicynian i ich połączenia z glukuronianami i (lub) siarczanami.

Klirens winpocetyny (66,7 l/godz.) jest większy niż klirens wątrobowy (50 l/godz.), co świadczy o pozawątrobowym metabolizmie winpocetyny.

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

Wydalenie

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. Okres półtrwania winpocetyny u ludzi wynosi $4,83 \pm 1,29$ godz. W badaniach ze związkami znakowanymi radioaktywnie stwierdzono, że preparat 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 preparatu 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.

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 preparatu (zmniejszone wchłanianie, zmiany w dystrybucji i metabolizmie, zmniejszone wydalanie preparatu) przeprowadzenie badań nad kinetyką winpocetyny w tej grupie wiekowej ma szczególne znaczenie, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania preparatu. Wyniki tych badań wykazały, że właściwości farmakokinetyczne winpocetyny u osób w podeszłym wieku nie różnią się w sposób istotny od porównywalnych właściwości u pacjentów młodszych oraz, że nie dochodzi do kumulacji preparatu. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek

nie ma konieczności zmiany dawkowania, ponieważ nawet u tych pacjentów preparat 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 doustnej dawki LD₅₀ 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 mc. przez 14 dni nie obserwowano żadnych toksycznych objawów preparatu, podobnie jak u psów, które otrzymywały dożylną dawkę do 5 mg/kg mc. przez 28 dni. Po podaniu większych dawek zaobserwowano wzmożone ślinienie się, zwiększoną częstość akcji serca oraz przyspieszony oddech. Szczury, którym podawano lek w postaci doustnej 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 preparat w dawce 100 mg/kg mc. przez 6 miesięcy nie zaobserwowano żadnych układowych działań toksycznych winpocetyny. U psów stwierdzono obniżone łaknienie i wymioty dopiero po przyjęciu dawki 45 mg/kg mc.

Po dożylnym podawaniu preparatu w dawce większej niż 5 mg/kg mc. przez 90 dni zaobserwowano u psów niepożądane działania, takie jak: zmniejszony apetyt, drgawki, przyspieszone tętno i przyspieszony oddech, podczas gdy wyniki badań laboratoryjnych i histologicznych były ujemne.

Wpływ na płodność

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

embriotoksycznego winpocetyny. 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 preparatu drogą dożylną. Badania nad toksycznością okołoporodową i poporodową winpocetyny nie wykazały toksycznego wpływu preparatu na kolejne pokolenie.

Mutagenność

Kilkoma metodami stwierdzono brak działania mutagennego winpocetyny.

Rakotwórczość

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 30, 50, 60, 90, 100 lub 180 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.

ul. Wałbrzyska 13

60-198 Poznań

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15280

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

31.03.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

