

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VICEBROL, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 100,3 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W początkowej fazie leczenia – po 2 tabletki trzy razy na dobę (30 mg/dobę).

W leczeniu podtrzymującym – po 1 tabletki trzy razy na dobę (15 mg/dobę).

W szczególnie uzasadnionych przypadkach dawkę dobową można stopniowo zwiększać do wartości maksymalnej 1 mg/kg masy ciała.

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

Produkt należy stosować systematycznie.

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 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 w całości, 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 (krwawienie wewnątrzmożgowe, ostra faza udaru krwotocznego).
- Okres ciąży i karmienia 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

Przed rozpoczęciem leczenia winpocetyną lekarz powinien wykluczyć inne przyczyny zaburzeń czynności mózgu.

W zaawansowanej niewydolności nerek należy zmniejszyć dawkę produktu VICEBROL.

Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób z niedociśnieniem lub niedociśnieniem ortostatycznym, gdyż długotrwałe stosowanie winpocetyny może powodować u tych pacjentów niewielkie obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi.

W przypadku zmniejszenia ciśnienia krwi bądź zaburzeń rytmu serca należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji w przypadku podawania winpocetyny z beta-adrenolitykami, takimi jak chloranolol i pindolol, z klopamidem lub hydrochlorotiazidem.

Nie stwierdzono interakcji z digoksyną i acenokumarolem.

Nie obserwowano interakcji z winpocetyną w przypadku leczenia cukrzycy glibenklamidem.

Winpocetyna podawana jednocześnie z adenozyną zwiększa jej neuroprotektoryjne działanie.

W rzadkich przypadkach winpocetyna nasilała 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, lekami przeciwartmicznymi i przeciwzakrzepowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie winpocetyny w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Ciąża

Winpocetyna przenika przez barierę łożyska, przy czym jej stężenie w łożysku i we krwi płodu jest mniejsze niż we krwi matki. Nie obserwowano teratogenicznego lub embriotoksycznego działania winpocetyny podawanej kobietom w ciąży.

W badaniach na zwierzętach, po dużych dawkach winpocetyny obserwowano niekiedy krwawienie z łożyska i poronienie, prawdopodobnie na skutek zwiększonego przepływu krwi przez łożysko.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane, ponieważ winpocetyna przenika do mleka kobiecego oraz brak jest wiarygodnych danych dotyczących jej wpływu na niemowlęta.

Badania ze znakowaną winpocetyną wykazały, że radioaktywność w mleku kobiecym była dziesięciokrotnie wyższa niż we krwi. W ciągu 1 godziny do mleka przenika 0,25% podanej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu winpocetyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Decyzję o możliwości prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn powinien podjąć lekarz.

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 ($\geq 1/100$ do $<1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (nie może być określana na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko (0,07%): leukopenia.

Bardzo rzadko: obniżenie hematokrytu i stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często (0,9%): zaburzenia snu (bezsennność, senność), zawroty i bóle głowy, osłabienie, mrowienie kończyn, wzmożone pocenie się, nadaktywność ruchowa.

Objawy te mogą być związane z chorobą podstawową.

Zaburzenia serca

Niezbyt często (0,1%): obniżenie odcinka ST, wydłużenie odcinka QT, częstoskurcz i dodatkowe skurcze serca.

Objawy te występowały także samoistnie i dlatego nie jest pewne, czy powodem ich wystąpienia było zastosowanie winpocetyny.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często (0,8%): zmiany ciśnienia krwi (głównie obniżenie ciśnienia krwi), uderzenia krwi do głowy (zaczerwienienie skóry twarzy).

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często (0,6%): nudności, zgaga i suchość w jamie ustnej.

Rzadko: bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często (0,52%): zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często (0,2%): 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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania.

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: psychoanaleptyki; inne leki psychostymulujące i nootropowe.

Kod ATC: N06BX18

Winpocetyna jest związkiem o złożonym mechanizmie działania, wpływającym 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. Zależnie od stężenia blokuje kanały sodowe (Na^+) i wapniowe (Ca^{2+}) oraz hamuje działanie receptorów NMDA i AMPA. Nasila także neuroprotekcyjne 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 źródło energii dla mózgu) przez barierę krew-mózg, zmienia metabolizm glukozy na bardziej korzystny tlenowy szlak przemian energetycznych, wybiórczo hamuje działanie izoenzymu fosfodiesterazy cGMP 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 (adenozynotryfosforan) i stosunek ATP/AMP (adenozynotryfosforanu 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. Skutkuje to ochronnym działaniem na mózg.

Winpocetyna poprawia mikrokrążenie mózgu: hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza patologicznie zwiększoną lepkość krwi, zwiększa zdolność do odkształcania erytrocytów (krwinek czerwonych) oraz hamuje wychwyty adenozyliny (która jest jednym z najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi) przez erytrocyty, ułatwia transport tlenu do tkanki mózgowej poprzez zmniejszenie powinowactwa tlenu do hemoglobiny.

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. Przeciwnie, poprawia 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 wchłania się 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, najwyższą radioaktywność oznaczano w wątrobie i przewodzie pokarmowym. Maksymalną radioaktywność w tkankach oznaczano po 2-4 godzinach od podania 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 po krzywą AVA jest dwukrotnie większe niż po podaniu dożylnym, co świadczy o tworzeniu się AVA podczas pierwszego przejścia winpocetyny przez wątrobę. Pozostałymi metabolitami są: hydroksywinpocetyna, hydroksy-AVA, glicylo-dihydroksy-AVA i ich połączenia z glukuronianami i (lub) siarczanami.

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

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

Eliminacja

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 związkiem znakowanym radioaktywnie stwierdzono, że winpocetyna wydalana 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 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.

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

Ponieważ winpocetyna jest wskazana do stosowania głównie u osób w podeszłym wieku, u których obserwuje się zmiany właściwości farmakokinetycznych substancji czynnej (zmniejszone wchłanianie, zmiany w dystrybucji i metabolizmie, zmniejszone wydalanie), badania kinetyki

winpocetyny w tej grupie wiekowej mają szczególne znaczenie, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania leku. 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 substancji czynnej. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ponieważ także w tych przypadkach winpocetyna nie ulega kumulacji 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 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 objawów działania toksycznego, podobnie jak u psów, które otrzymywały dożylną dawkę do 5 mg/kg mc. przez 28 dni. Po podaniu większych dawek obserwowano wzmożone ślinienie, zwiększoną częstość akcji serca oraz przyspieszony oddech. Szczury, podczas podawania doustnego przez 28 dni, tolerowały dawki nawet 25 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej, podczas podawania winpocetyny przez ponad rok nie obserwowano patologicznych zmian w stanie klinicznym zwierząt i w badaniach laboratoryjnych, np. u szczurów otrzymujących 100 mg/kg mc. doustnie przez 6 miesięcy nie obserwowano żadnych układowych działań toksycznych winpocetyny. U psów stwierdzono obniżone łaknienie i wymioty po dawkach 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, 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 drogą dożylną. Badania toksyczności okołoporodowej i poporodowej nie wykazały toksycznego wpływu winpocetyny na młode.

Mutagenność

Kilkoma metodami stwierdzono brak działania mutagennego winpocetyny.

Rakotwórczość

Wyniki badań trwających dwa lata wskazują na brak działania rakotwórczego winpocetyny.

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 podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

50 tabletek – 5 blistrów po 10 szt.

100 tabletek – 5 blistrów po 20 szt.

200 tabletek - 10 blistrów po 20 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Biofarm Sp. z o.o.

ul. Wałbrzyska 13

60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7379

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 listopada 1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 marca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.04.2017