

**Příloha č. 2 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls127632/2008
a příloha k sp.zn.: sukls14718/2011**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VINPOCETINE COVEX 5 mg
TABLETY

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

VINPOCETINE COVEX 5 mg: Jedna tableta obsahuje vinpocetinum 5 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Ploché kulaté bílé tablety, na jedné straně vyraženo logo Covex, S.A. a rýha na druhé straně.

Rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

V neurologii: léčba psychických nebo neurologických symptomů poruch oběhu různého původu (postapopleptického, poúrazového nebo sklerotického) jako je zhoršení paměti, afázie, apraxie, lokomoční poruchy, závratě a bolesti hlavy. Hypertenzní encefalopatie, intermitentní cerebrovaskulární nedostatečnost, vaskulární spasmy, mozková endarteritida, ischemické léze mozku, pokročilá mozková arterioskleróza.

V kombinaci se substituční hormonální léčbou přípravek napomáhá zlepšovat postmenopauzální symptomy.

V oftalmologii: u hypertonické nebo sklerální retinopatie, makulární degenerace způsobené arteriosklerózou nebo angiospasmy, dále u parciální trombózy, sekundárního glaukomu vyvolaného vaskulární okluzí.

V otologii : při léčbě poškození vnitřního ucha, závratí labyrintového původu, stařecké nedoslýchavosti vyvolané neurovaskulárními poruchami.

VINPOCETINE COVEX 5 mg je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

1-2 tablety po 5mg třikrát denně, maximálně po dobu 30 dnů. Dále pak po 1 tabletě třikrát denně.

Způsob podání

Tablety se musí brát během jídla, polykají se celé.

4.3 Kontraindikace

Těhotenství, kojení. Prodělané a akutní mozkové krvácení. Nitrolební hypertenze. Přípravek není určen pro podání dětem.

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je třeba při podávání u pacientů se srdečními arytmiemi nebo u pacientů užívajících hypotenziva. Vzhledem k většímu riziku vzniku arytmií se VINPOCETINE COVEX 5 mg nedoporučuje podávat u pacientů se zvýšeným intervalem QT. Stejně tak je třeba opatrnosti při podávání u pacientů se známou přecitlivělostí k jiným alkaloidům rostlin rodu *Vinca* v anamnéze nebo u pacientů s ledvinovou nedostatečností.

Není dostatek údajů o užívání přípravku u dětí.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými poruchami intolerance galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce, by neměli užívat tento přípravek (VINPOCETINE COVEX 5 mg obsahuje 66.55 mg monohydrátu laktosy).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Není vyloučena interakce s hypotenzivy, antiarytmiky a antikoagulancii. U pacientů léčených přípravkem VINPOCETINE COVEX 5 mg a některým z těchto uvedených léčiv by se mělo provádět pečlivé sledování.

I přes to, že údaje z klinických studií to neprokázaly, v zásadě se doporučuje opatrnost v případech, kdy se vinpocetin podává současně s léky působícími na CNS, s antiarytmiky a při antikoagulační léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Užívání vinpocetinu v těhotenství a u kojících matek je kontraindikováno.

Těhotenství: Vinpocetin prochází placentární bariérou, ale v placentě i v plodu dosahuje nižší koncentrace než v plazmě matky. Teratogenní nebo embryotoxický účinek nebyl pozorován. Po vysokých dávkách, při testování na zvířatech, nastalo v některých případech placentární krvácení a abortus, pravděpodobně jako následek zvýšeného prokrvení placenty.

Kojení: Vinpocetin se vylučuje do mateřského mléka. Ve studiích s radioaktivně značeným vinpocetinem byla jeho hladina v mléku desetkrát vyšší než v krvi matky. Mlékem se v průběhu 1 hodiny vyloučí 0,25 % dávky podané matce. Z důvodu vylučování vinpocetinu do mateřského mléka a nedostupnosti spolehlivých údajů o vlivu na dítě, je jeho podávání kojícím matkám kontraindikováno.

Fertilita: V průběhu testování na zvířatech nebyl prokázán žádný vliv léčiva na plodnost samic ani samců.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek může v určitých dávkách změnit schopnost reakcí, což může mít vliv na snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů. Tato skutečnost se týká především případů, kdy je při použití tohoto přípravku současně použit i alkohol.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků je popsána pomocí vyjadřování frekvence podle MedDRA.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)
není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Leukopenie, trombocytopenie.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Anémie, aglutinace erytrocytů.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Přecitlivělost.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Zvýšená hladina cholesterolu v krvi.

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Ztráta chuti, anorexie, cukrovka.

Psychiatrické poruchy

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Nespavost, narušení spánku, úzkostné stavy, nervozita.

Poruchy nervového systému

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Bolesti hlavy.

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Závratě, ztuhlost, hemiparéza, ospalost, amnézie.

Poruchy oka

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Edém očního nervu.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Překrvení spojivky.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Závratě.

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Zvýšení nebo snížení vnímavosti sluchu, tinnitus.

Srdeční poruchy

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Infarkt, angina pectoris, bradykardie, tachykardie, extrasystoly, palpitace.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Arytmie, fibrilace síní.

Cévní poruchy

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Hypotenze.

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Hypertenze, návaly horkosti, tromboflebitida.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Kolísání krevního tlaku.

Gastrointestinální poruchy

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Sucho v ústech, žaludeční nevolnost, nepříjemné pocity břicha.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Stomatitida, dysfagie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Erytém, zvýšené pocení, kopřivka, svědění.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Dermatologická alergie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Astenie, únava, pocity horka.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Nepříjemné pocity hrudníku, hypothermie.

Vyšetření

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Zvýšení hladiny trygliceridů v krvi, snížení ECG ST segmentů, snížení nebo zvýšení počtu eosinofilních granulocytů, změny hodnot hepatických enzymů.

Velmi vzácné ($< 1/10000$): Snížení nebo zvýšení počtu leukocytů, snížení protrombinového času, zvýšení tělesné hmotnosti.

4.9 Předávkování

Na základě literárních údajů je dlouhodobé podávání denní dávky 60 mg vinpocetinu bezpečné. Ani po jednorázovém podání 360 mg p.o. nebyl popsán žádný závažnější kardiovaskulární nebo jiný nežádoucí účinek.

Případy předávkování hlášeny nebyly, v případě naskytnutí této situace se doporučují běžné způsoby eliminace přípravku, symptomatická a podpůrná léčba, přičemž je nutné věnovat zvláštní pozornost zajištění srdečních a dýchacích funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychostimulans, nootropikum, vazodilatans.

ATC skupina: N06BX18

Vinpocetin je látka s komplexním působením, zlepšuje metabolismus mozku a prokrvení i reologické vlastnosti krve.

Vinpocetin má neuroprotektivní účinek: Zmírňuje škodlivý účinek cytotoxické reakce vyvolané budivými aminokyselinami. Blokuje na napětí závislé Na^+ a Ca^{2+} kanály i NMDA a AMPA receptory, zvyšuje neuroprotektivní účinek adenosinu.

Vinpocetin stimuluje metabolismus mozku: zvyšuje vstřebávání a spotřebu glukózy a kyslíku mozkovou tkání. Zlepšuje toleranci hypoxie mozkovými buňkami: zvyšuje transport glukózy - výlučného dodavatele energie pro mozek - přes hematoencefalickou bariéru; přesunuje metabolismus glukózy na energeticky výhodnější aerobní pochody; selektivně inhibuje Ca^{2+} kalmodulin-dependentní enzym cGMP-fosfodiesterázu (PDE); zvyšuje i koncentrace cAMP a cGMP v mozku. Zvyšuje koncentrace ATP a poměr ATP/AMP. Zvyšuje cerebrální metabolismus noradrenalinu a serotoninu; stimuluje ascendentní noradrenergní systém; má antioxidační aktivitu; výsledkem všech těchto účinků je cerebroprotektivní účinek vinpocetinu.

Vinpocetin zlepšuje mozkovou mikrocirkulaci; inhibuje agregaci trombocytů, snižuje patologicky zvýšenou viskozitu krve, zvyšuje deformovatelnost erytrocytů a inhibuje příjem adenosinu erytrocyty; takže podporuje transport kyslíku do tkáně snížením afinity kyslíku k erytrocytům.

Vinpocetin selektivně zvyšuje krevní průtok mozkem: zvyšuje cerebrální frakci srdečního výdeje; snižuje cerebrální vaskulární rezistenci bez ovlivnění systémové cirkulace (krevního tlaku, srdečního výdeje, tepové frekvence, celkové periferní rezistence); nevyvolává "steal effect". Navíc v průběhu podávání zlepšuje zásobení postižené (ale ne nekrotizované) ischemické oblasti sníženou perfuzí (obrácený "steal effect").

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Vinpocetin se rychle absorbuje; maximální plazmatické koncentrace se dosahuje za hodinu po perorálním podání. Primárně se vstřebává v proximální části zažívacího traktu. Při průchodu střevní stěnou se sloučenina nemetabolizuje.

Distribuce: V perorálních studiích, které proběhly u potkanů s radioizotopem značeným vinpocetinem, byla detekována nejvyšší koncentrace v játrech a v zažívacím traktu. Maximální tkáňová koncentrace byla naměřena po dvou až čtyřech hodinách po podání. Radioaktivita měřená v mozku nepřekročila koncentraci stanovenou v krvi.

U lidí: vazba na proteiny je 66%. Biologická dostupnost vinpocetinu je 7%. Distribuční objem je $246,7 \pm 88,5$ l/kg, což naznačuje významnou vazbu v tkáních. Vinpocetinová hodnota clearance ($66,7$ l/hod) překračuje plazmatickou hodnotu v játrech (50 l/hod), což naznačuje extrahepatální metabolismus.

Eliminace: Při opakovaném perorálním podání dávky 5 mg a 10 mg vinpocetin prokázal lineární kinetiku; Ustálená plazmatická koncentrace byla $1,2 \pm 0,27$ ng/ml a $2,1 \pm 0,33$ ng/ml. Eliminační poločas u lidí je $4,83 \pm 1,29$ hodin. U studií provedených s radioaktivní látkou, bylo zjištěno, že hlavní cesta eliminace je močí a stolicí v poměru 60:40%. Převážná část radioaktivity byla u potkanů a psů biliárního původu, výrazná enterohepatální cirkulace nebyla potvrzena. Kyselina apovinkaminová se vylučuje ledvinami jednoduchou glomerulární filtrací a její eliminační poločas se mění v závislosti na dávce a způsobu podání vinpocetinu.

Metabolismus: Hlavním metabolitem vinpocetinu je kyselina apovinkaminová (AVA), která se tvoří u lidí ve 25 až 30%. Po perorálním podání plocha pod křivkou AVA je 2 x větší, než po i.v. podání, což ukazuje tvorbu AVA již v průběhu "first-pass" metabolismu (prvního průniku) vinpocetinu. Další identifikované metabolity jsou: hydroxyvinpocetin, hydroxy-AVA, dihydroxy-AVA-glycinát a jejich konjugáty s glukuronidy a/nebo sulfáty. U každého studovaného druhu bylo množství vinpocetinu vyloučeného v nezměněné formě pouze několik % z podané dávky.

Důležitou a významnou vlastností vinpocetinu je, že není nutná úprava dávky při jaterním a ledvinovém onemocnění, protože v důsledku jeho metabolismu se nekumuluje.

Změny farmakokinetických vlastností při zvláštních okolnostech (například věk, probíhající onemocnění):

Protože vinpocetin je indikován převážně k léčbě starších pacientů, u kterých změna kinetiky léků - snížení absorpce, změněná distribuce a metabolismus, snížené vylučování - je dobře známá, je důležité provádět kinetické studie v této věkové skupině, zejména při dlouhodobém podávání. Výsledky naznačují, že kinetika vinpocetinu u starších pacientů se výrazně neliší od kinetiky mladých pacientů, navíc se neprokázala ani akumulace. V případě poruchy jaterní a ledvinové funkce lze podat běžnou dávku, protože se ani u těchto pacientů vinpocetin nekumuluje, což umožňuje i dlouhodobou léčbu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie

Akutní toxicita: Studie akutní toxicity se provedly u myší, potkanů a psů. U psů nebyla p.o. LD₅₀ stanovena, protože po dávce 400 mg/kg u nich docházelo k emezi.

Subakutní toxicita: U potkanů i.v. podání 8 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 14 dnů nevyvolalo žádné toxické příznaky, u psů po i.v. podání v průběhu 28 dnů dávka 5 mg/kg tělesné hmotnosti, také ne.

U vyšších dávek, než těchto uvedených, se pozorovalo slinění, zvýšená srdeční a dechová frekvence. Potkani po podání perorální cestou po dobu 28 dnů tolerovali i dávky 25 mg/kg tělesné hmotnosti.

Chronická toxicita: V průběhu studií dlouhodobé toxicity v trvání déle než 1 rok nebyly zjištěny žádné klinické ani laboratorní patologické odchylky; například u potkanů 6ti měsíčním perorálním podáváním dávky 100 mg/kg tělesné hmotnosti nebyl vyvolán žádný systémový toxický účinek. U psů se projevila snížená chuť k jídlu nebo zvracení až při perorální dávce 45 mg/kg tělesné hmotnosti. U psů při i.v. podání přípravku CAVINTON po dobu 90 dnů se nežádoucí klinické příznaky (snížená chuť, křeče, zvýšená srdeční a dechová frekvence) objevily až při dávce vyšší než 5 mg/kg tělesné hmotnosti, ale laboratorní hodnoty a histologické nálezy byly negativní.

Reprodukční studie: Na základě výsledků z těchto studií vinpocetin nepůsobí na fertilitu zvířecích samců a samic. Ani žádné teratogenní embryotoxické účinky nebyly zjištěny. V některých případech bylo pozorováno v průběhu podávání vysokých dávek placentární krvácení a aborty, pravděpodobně jako následek zvýšeného placentárního průtoku. U březích zvířat se zvyšoval toxický účinek vinpocetinu v průběhu i.v. podání. V peri- a postnatálních studiích toxicity nebyly nalezeny žádné toxické účinky v následující generaci.

Mutagenita: Na podkladě mnoha metod bylo prokázáno, že vinpocetin nemá mutagenní účinky.

Kancerogenita: Na základě výsledku dvouleté studie lze stanovit, že vinpocetin nezpůsobuje kancerogenní riziko pro lidi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy,
hyprolosa,
magnesium-stearát,
mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný blistr Al/PVC, krabička.

Velikost balení: 25 a 50 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem a jeho likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

COVEX, S.A.

C/Acero 25, Polígono Industrial Sur

28770 Colmenar Viejo

Madrid, Španělsko

tel: +34 91 845m 02 00

fax: +34 91 845 02 08

e-mail: info@covex.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/154/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10.3.1999 / 25.7.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.7.2012