

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VINPOCETINE ESPEFA FORTE, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 10 mg winpocetyny (*Vinpocetinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego związanych z przewlekłymi zaburzeniami krążenia mózgowego u osób w podeszłym wieku, zaburzeń wzroku, słuchu i zawrotów głowy o podłożu naczyniowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

10 mg (1 tabletkę) trzy razy na dobę po posiłku.

Lek należy podawać regularnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby nie stwierdzono konieczności zmiany dawkowania.

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 (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania: podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Winpocetyny nie należy stosować:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia krwawienia wewnątrzmożgowego (ostra faza udaru krwotocznego);
- w zaburzeniach rytmu pracy serca;
- w chorobie niedokrwiennej serca;
- u kobiet w ciąży lub planujących ciążę i karmiących piersią;
- u dzieci, ze względu na brak wystarczających danych z badań klinicznych 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.

Produkt leczniczy ostrożnie stosować u osób z niedociśnieniem lub niedociśnieniem ortostatycznym, ponieważ długotrwałe stosowanie winpocetyny może prowadzić do niewielkiego zmniejszenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi.

Zaleca się kontrolować zapis EKG w przypadku zespołu wydłużonego odcinka QT lub stosowania dodatkowego leku powodującego wydłużenie odcinka QT.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. 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

Produkt leczniczy może nasilać działanie leków obniżających ciśnienie krwi jak α -metylodopa, dlatego podczas takiej terapii skojarzonej zaleca się regularną kontrolę ciśnienia krwi.

Leki antyarytmiczne i przeciwzakrzepowe

Należy zachować ostrożność podając winpocetynę jednocześnie z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z lekami przeciwarytmicznymi i przeciwzakrzepowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie winpocetyny w okresie ciąży i laktacji jest przeciwwskazane.

Ciąża

Winpocetyna przenika przez barierę łożyska, przy czym stężenie winpocetyny w łożysku i we krwi płodu jest mniejsze niż we krwi matki. Nie obserwowano teratogennego lub embriotoksycznego działania winpocetyny podawanej kobietom w ciąży. 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 kobiecego. 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 winpocetyny u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane, ponieważ przenika ona do mleka kobiecego i brak jest wiarygodnych danych dotyczących wpływu winpocetyny na niemowlęta karmione piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań określających wpływ winpocetyny na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że winpocetyna nie wywiera szkodliwego wpływu na płodność samców i samic badanych gatunków zwierząt (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często (0,9%): zaburzenia snu (bezsenna, senność), zawroty i bóle głowy, osłabienie. Objawy te mogą być związane z chorobą podstawową.

Zaburzenia naczyniowe

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

Rzadko: niedociśnienie tętnicze.

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.

Zaburzenia serca

Niezbyt często (0,1%): obniżenie odcinka ST, wydłużenie odcinka QT, częstoskurcz i dodatkowy skurcz serca. Objawy te występowały samoistnie i nie jest pewne, czy były związane z zastosowaniem produktu leczniczego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko (0,07%): leukopenia.

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

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 zgłoszono żadnego przypadku 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: inne leki psychostymulujące i nootropowe
Kod ATC: N06BX18

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. Winpocetyna zależnie od stężenia blokuje kanały sodowe (Na^+) i wapniowe (Ca^{2+}) oraz hamuje działanie receptorów NMDA i AMPA. Nasila 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-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 (adenozynotrifosforan) i stosunek ATP/AMP w mózgu (adenozynotrifosforanu do adenozyino-5'-monofosforanu), 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 ochronny wpływ na mózg.

Winpocetyna poprawia mikrokążenie mózgu: hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza patologicznie zwiększoną lepkość krwi, zwiększa zdolność do odkształcania erytrocytów (krwinek czerwonych) oraz hamuje wychwyt adenozyiny przez erytrocyty (substancja ta jest jednym z najważniejszych regulatorów miejscowego przepływu krwi), 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 efektu podkradania, winpocetyna wzmaga 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 winpocetyny znakowanej radioaktywnie, którą podawano doustnie szczurom, najwyższe stężenie 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.

U ludzi: wiązanie z białkami wynosi 66%. Całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnej dawki winpocetyny wynosi 7%. Objętość dystrybucji wynosi $246,7 \pm 88,5$ l, co wskazuje na znaczne

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

Metabolizm: głównym metabolitem 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 AVA podczas efektu pierwszego przejścia winpocetyny. Pozostałymi metabolitami są: hydroksywincpocetyna, hydroksy-AVA, dihydroksy-AVA-glicynian i ich połączenia z glukuronianami i (lub) siarczanami.

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

Wydalanie: 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 związkim znakowanym radioaktywnie stwierdzono, że lek 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 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 (zmniejszone wchłanianie, zmiany w dystrybucji i metabolizmie, zmniejszone wydalanie), przeprowadzenie badań nad kinetyką winpocetyny w tej grupie wiekowej ma szczególne znaczenie, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego. Wyniki tych badań wykazały, że właściwości farmakokinetyczne winpocetyny u osób w podeszłym wieku nie różnią się w sposób istotny od właściwości u młodszych pacjentów, oraz że nie dochodzi do kumulacji. W przypadku zaburzeń czynności wątroby i nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania, ponieważ także u tych pacjentów winpocetyna nie ulega kumulacji nawet podczas długotrwałego stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ustalono dawkę LD₅₀ dla winpocetyny po podaniu *per os* u szczurów, wynoszącą 503 mg/kg masy ciała. Testy toksyczności podostrej i przewlekłej *per os* na szczurach prowadzono przez 4 tygodnie i 6 miesięcy, w zakresie dawek od 25 do 100 mg/kg masy ciała.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że winpocetyna nie wywiera szkodliwego wpływu na płodność samców i samic badanych gatunków zwierząt. Nie wykazano teratogenności w badaniach na szczurach i królikach. Brak jest badań dotyczących działania rakotwórczego oraz genotoksycznego winpocetyny u ludzi. Działania takie znaleziono u zwierząt eksperymentalnych (gryzonie), co wskazuje na potrzebę zachowania ostrożności przy stosowaniu, a nie na istniejące realne zagrożenie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii oranżowej PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

30 sztuk (2 blistry po 15 sztuk)

90 sztuk (3 blistry po 30 sztuk)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chemiczno - Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA

ul. J. Lea 208

30 - 133 Kraków

Tel.: +48 12 639 27 27

Faks: +48 12 639 96 45

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

Pozwolenie nr 18583

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.08.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.04.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.09.2017 r.