

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vicebrol Forte, 10 mg, tablete

INN: vinpocetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg vinpocetina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 200,6 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete, bele boje, okrugle, bikonveksne, sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane tablete.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Skup neuroloških i psihičkih simptoma kod pacijenata sa hroničnim poremećajem cerebralne cirkulacije, hronični vaskularni poremećaji krvnih sudova oka i retine.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajena dnevna doza je 3 puta po 5-10 mg (15-30 mg dnevno).

Terapiju lekom Vicebrol Forte treba da započne lekar specijalista.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa oboljenjima bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Lek Vicebrol Forte ne treba primenjivati kod dece, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 4.4).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Tablete treba uzimati nakon obroka.

Primena vinpocetina u dozi od 5 mg ne može se postići primenom leka. Za primenu leka Vicebrol Forte u dozi od 5 mg, potrebno je koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu u Republici Srbiji.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća i dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Produženje QT intervala

U slučajevima produženog QT intervala ili istovremene terapije sa lekovima koji izazivaju produženje QT intervala, savetuje se kontrola EKG-a.

Pedijatrijska populacija

Usled nedostatka podataka iz relevantnih kliničkih studija, ovaj lek ne treba primenjivati kod dece.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U toku kliničkih studija u kojima je vinpocetin primenjivan uz beta blokatore (kao što su kloranolol i pindolol), klopamid, glibenklamid, digoksin, acenokumarol ili hidrohlorotiazid, nisu zabeležene interakcije sa ovim lekovima.

Kada je alfa-metildopa primenjivana istovremeno sa vinpocetinom prijavljeno je, u retkim slučajevima, blago adjuvantno dejstvo. Prema tome, savetuje se redovna kontrola krvnog pritiska kada se primenjuje kombinacija ovih lekova.

Iako podaci iz kliničkih studija na to ne ukazuju, generalno se savetuje oprez u slučaju istovremene primene vinpocetina sa drugim lekovima koji deluju na centralni nervni sistem, kao i u slučaju istovremene primene vinpocetina sa antiaritmikima i antikoagulantima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena vinpocetina tokom trudnoće i dojenja je kontraindikovana.

Trudnoća

Vinpocetin prolazi kroz placentu, ali dostiže niže koncentracije u placenti i kod fetusa u odnosu na koncentracije u majčinoj krvi. Nisu zabeležena ni teratogena ni embriotoksična dejstva. U studijama na životinjama u kojima su primenjivane velike doze vinpocetina, placentalno krvarenje i pobačaj su se javili u nekim slučajevima, verovatno kao rezultat povećanog protoka krvi kroz placentu.

Dojenje

Vinpocetin se izlučuje u majčino mleko. U studijama sa vinpocetinom koji je bio obeležen radioizotopom, radioaktivnost je bila deset puta veća u majčinom mleku u odnosu na majčinu krv. Količina koja se izluči mlekom za sat vremena iznosi 0,25% od ukupne doze. Pošto se vinpocetin izlučuje u majčino mleko, a nisu dostupni pouzdani podaci o njegovom dejstvu na odojčad, primena ovog leka kod majki koje doje je kontraindikovana.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja vinpocetina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Lek Vicebrol Forte je generalno bezbedan lek, što takođe opravdava studija bezbednosti koja sumira podatke o desetinama hiljada pacijenata, pokazujući da čak i najučestalija neželjena dejstva koja se mogu javiti, ne

spadaju u kategoriju “Često ($\geq 1/100$ do $<1/10$)”, odnosno da su najučestalija neželjena dejstva zabeležena sa učestalošću manjom od 1%. Iz tog razloga se u tabeli niže ne nalazi kategorija “Često”.

Neželjene reakcije su navedene u tabeli ispod prema učestalosti, koristeći terminologiju internacionalne baze podataka MedDRA.

Klasa sistema organa (MedDRA)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$)	Veoma retko ($<1/10000$)
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Leukopenija Trombocitopenija	Anemija Aglutinacija crvenih krvnih zrnaca
Poremećaji imunskog sistema			Reakcija preosetljivosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperholesterolemija	Smanjenje apetita Anoreksija <i>Diabetes mellitus</i>	
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija Poremećaj sna Uznemirenost	Euforično raspoloženje Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Ošamućenost Disgeuzija Stupor Hemipareza Somnolencija Amnezija	Tremor Konvulzije
Poremećaji oka		Papiloedem	Konjunktivalna hiperemija
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Hiperakuzija Hipoakuzija Tinitus	
Kardiološki poremećaji		Ishemija/infarkt miokarda Angina pektoris Bradikardija Tahikardija Ekstrasistole Palpitacije	Aritmija Atrijalna fibrilacija
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Hipertenzija Naleti crvenila Tromboflebitis	Fluktuacije krvnog pritiska
Gastrointestinalni poremećaji	Nelagodnost u abdomenu Suvoća usta Mučnina	Bol u epigastijumu Konstipacija Dijareja Dispepsija Povraćanje	Disfagija Stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem Hiperhidroza Pruritus Urtikarija Osip	Dermatitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija Slabost Osećaj vrućine	Nelagodnost u grudima Hipotermija
Ispitivanja	Sníženje krvnog pritiska	Povišen krvni pritisak Povišene vrednosti triglicerida u krvi Depresija ST segmenta na	Povećanje/smanjenje broja leukocita Smanjenje broja eritrocita Skracenje trombinskog

		EKG-u Povećanje/smanjenje broja eozinofila Abnormalne vrednosti enzima jetre	vremena Povećanje telesne mase
--	--	--	-----------------------------------

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije bilo prijavljenih slučajeva predoziranja. Na osnovu podataka iz literature, 60 mg vinpocetina dnevno se takođe bezbedno može primeniti. Čak ni pojedinačna oralna doza od 360 mg vinpocetina nije izazvala klinički manifestna kardiovaskularna ili bilo kakva druga neželjena dejstva.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; ostali psihostimulansi i nootropni lekovi

ATC šifra: N06BX18

Vinpocetin ima kompleksan mehanizam dejstva, koji povoljno deluje na metabolizam u mozgu i protok krvi, kao i na reološka svojstva krvi.

Vinpocetin ima neuroprotektivno dejstvo: ublažava štetne efekte citotoksičnih reakcija izazvanih ekscitatornim aminokiselinama. Inhibira voltažno zavisne Na⁺- i Ca²⁺- kanale, kao i NMDA i AMPA receptore. Pojačava neuroprotektivno dejstvo adenzina.

Vinpocetin stimuliše cerebralni metabolizam: povećava preuzimanje i potrošnju glukoze i kiseonika od strane cerebralnog tkiva. Poboljšava cerebralnu toleranciju hipoksije; povećava transport glukoze – jedinstveni izvor energije za mozak – kroz krvno-moždanu barijeru; preusmerava metabolizam glukoze ka energetski povoljnijem aerobnom putu; selektivno inhibira Ca²⁺-kalmodulin zavisni enzim cGMP-fosfodiesterazu (PDE); povećava koncentracije cAMP i cGMP u mozgu. Povećava koncentraciju ATP-a i ATP/AMP odnos u mozgu; povećava obrt noradrenalina i serotonina u mozgu; stimuliše ascedentni noradrenergički sistem; ima antioksidantno dejstvo; kao rezultat svega nabrojanog, vinpocetin ostvaruje cerebroprotektivno dejstvo.

Vinpocetin poboljšava cerebralnu mikrocirkulaciju: inhibira agregaciju trombocita, redukuje patološki povećanu viskoznoost krvi; povećava deformabilnost eritrocita i inhibira njihovo preuzimanje adenzina; poboljšava tkivni transport kiseonika redukujući afinitet eritrocita prema kiseoniku.

Vinpocetin selektivno povećava cerebralni protok krvi: povećava cerebralnu frakciju minutnog volumena; redukuje cerebralni vaskularni otpor, bez uticaja na parametre sistemske cirkulacije (krvni pritisak, minutni volumen, puls, ukupni periferni otpor); ne izaziva efekat 'krađe'. Štaviše, u toku primene poboljšava snabdevanje krvlju povređenog ishemičnog područja (koje još uvek nije nekrotično) blagom perfuzijom (inverzan efekat 'krađe').

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Vinpocetin se brzo resorbuje; maksimalne koncentracije u plazmi su zabeležene 1 sat nakon oralne primene. Primarno mesto resorpcije vinpocetina je proksimalni deo gastrointestinalnog trakta. Vinpocetin ne podleže metabolizmu prolaskom kroz zid intestinuma.

Distribucija

U studijama *per os* primene vinpocetina koji je bio obeležen radioizotopom, sprovedenim na pacovima, najveća koncentracija radioaktivnosti je nađena u jetri i gastrointestinalnom traktu. Maksimalne koncentracije u tkivu mogle su da se izmere 2-4 sata nakon primene. Koncentracija radioaktivnosti izmerena u mozgu nije prelazila koncentracije izmerene u krvi.

Kod ljudi vezivanje za proteine plazme iznosi 66%. Apsolutna oralna bioraspoloživost vinpocetina iznosi 7%. Volumen distribucije je $246,7 \pm 88,5$ L, što ukazuje na značajan stepen vezivanja za tkiva. Vrednosti klirensa vinpocetina ($66,7$ L/h) prevazilaze plazma vrednosti jetre (50 L/h), što ukazuje na ekstrahepatički metabolizam.

Biotransformacija

Glavni metabolit vinpocetina je apovinkaminična kiselina (AVK), koja se kod ljudi stvara 25-30%. Nakon oralne primene, površina ispod krive AVK je dva puta veća u odnosu na i.v. primenu, ukazujući na stvaranje AVK za vreme metabolizma prvog prolaza vinpocetina. Ostali identifikovani metaboliti su hidroksi-vinpocetin, hidroksi-AVK, dihidroksi-AVK-glicinat i njihovi konjugati sa glukuronidima i/ili sulfatima. Kod svake ispitivane vrste količina vinpocetina izlučena u nepromenjenom obliku predstavljala je samo mali procenat od primenjene doze.

Važna i povoljna karakteristika vinpocetina je da nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oboljenjem jetre ili bubrega, jer se zahvaljujući svom metabolizmu ne kumulira.

Eliminacija

Za vreme ponovljene oralne primene doza od 5 mg i 10 mg, vinpocetin je pokazao *linearnu kinetiku*; koncentracije u stanju ravnoteže u plazmi iznosile su $1,2 \pm 0,27$ nanogram/mL za 5 mg i $2,1 \pm 0,33$ nanogram/mL za 10 mg. Poluvreme eliminacije kod ljudi iznosi $4,83 \pm 1,29$ sati. U studijama sprovedenim sa radioaktivno obeleženim vinpocetinom, nađeno je da je glavni put eliminacije preko urina i fecesa u odnosu 60:40%. Kod pacova i pasa je nađeno da je najveći deo radioaktivnosti bilijarnog porekla, ali nije potvrđena značajna enterohepatička cirkulacija. Apovinkaminična kiselina se izlučuje putem bubrega jednostavnom glomerularnom filtracijom, a njeno poluvreme eliminacije se menja u zavisnosti od doziranja i načina primene vinpocetina.

Promene farmakokinetičkih karakteristika pod posebnim uslovima (npr. godine života, prateća oboljenja)

Pošto je vinpocetin uglavnom indikovano za terapiju kod starijih pacijenata, kod kojih su promene u kinetici lekova kao što su smanjena resorpcija, drugačija distribucija i metabolizam, kao i smanjeno izlučivanje dobro poznate, važno je sprovesti kinetičke studije u ovoj starosnoj grupi, naročito za dugotrajnu primenu. Rezultati su pokazali da se kinetika vinpocetina kod starijih pacijenata ne razlikuje značajno od kinetike vinpocetina kod mlađih pacijenata, štaviše, nije dolazilo do kumulacije. Kod pacijenata sa poremećajima funkcije jetre i bubrega, može se primeniti uobičajena doza, jer se vinpocetin ne kumulira ni kod ovih pacijenata, što omogućava dugotrajnu terapiju.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Toksikologija

Akutna toksičnost

Studije akutne toksičnosti sprovedene su na miševima, pacovima i psima. Nije mogla da se utvrdi vrednost oralne LD₅₀ doze kod pasa zbog povraćanja, nakon doze od 400 mg/kg telesne mase.

Subakutna toksičnost

Kod pacova, prilikom i.v. primene u trajanju od 14 dana, nisu uočeni simptomi toksičnosti sve do doze od 8 mg/kg telesne mase, a kod pasa prilikom i.v. primene u trajanju od 28 dana - sve do doze od 5 mg/kg telesne mase. Kod doza većih od navedenih uočeni su salivacija, pojačana frekvencija rada srca i pluća. Pacovi kojima su davane oralne doze u trajanju od 28 dana, dobro su podnosili čak i doze od 25 mg/kg telesne mase.

Hronična toksičnost

U toku studija hronične toksičnosti, koje su trajale duže od godinu dana, ni klinički, ni laboratorijski ili patološki nalazi nisu pokazali bilo kakva odstupanja; npr. kod pacova, šestomesečna oralna primena doze od 100 mg/kg telesne mase nije dovela do sistemskih toksičnih efekata. Kod pasa, smanjen apetit ili povraćanje javljali su se isključivo pri primeni oralne doze od 45 mg/kg telesne mase. U toku 90-dnevne i.v. primene vinpocetina kod pasa, neželjeni klinički simptomi (smanjen apetit, konvulzije, ubrzan puls i ubrzano disanje) javljali su se samo kod doza većih od 5 mg/kg telesne mase, ali su laboratorijski parametri i histološki rezultati bili negativni.

Reproduktivne studije

Prema rezultatima ovih studija, vinpocetin nije uticao na fertilitet mužjaka i ženki ispitivanih životinja. Nisu uočena ni teratogena ili embriotoksična dejstva. U nekim slučajevima, u toku primene većih doza vinpocetina, uočeni su placentarno krvarenje i pobačaj, verovatno kao rezultat povećanog protoka krvi kroz placentu. Kod gravidnih životinja, toksičnost vinpocetina je bila veća u toku i.v. primene. U perinatalnim i postnatalnim studijama toksičnosti nisu uočena toksična dejstva na sledeću generaciju.

Mutagenost

Uz pomoć nekoliko metoda utvrđeno je da vinpocetin nema mutageno dejstvo.

Karcinogenost

Prema rezultatima dvogodišnjih studija, može se zaključiti da vinpocetin ne nosi karcinogeni rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat
Celuloza, mikrokristalna
Skrob, kukuruzni
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/aluminijumski blister sa 30 tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, koja sadrži jedan blister (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otapdnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00987-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

10.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2021.