

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CERENORM

5 mg
tableta
vinpocetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg vinpocetina.

Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom: laktoza monohidrat 100,3 mg.

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti Odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- simptomatsko liječenje hroničnih poremećaja cerebralnog krvotoka; nastalih kao posljedica moždanog udara (oštećenje pamćenja, smanjenje intelektualne sposobnosti, ataksija),
- liječenje fizičkih i neuroloških simptoma poremećaja cerebralnog krvotoka tokom skleroze moždanih arterija, uključujući vaskularnu demenciju,
- pomoćno liječenje vaskularnih bolesti oka,
- pomoćno liječenje vaskularnih bolesti uha.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Početna faza liječenja - 2 tablete 3 puta dnevno (30 mg/dnevno).

Faza održavanja tokom liječenja- 1 tableta 3 puta dnevno (15 mg/dnevno).

U posebno opravdanim slučajevima doza se može postepeno povećavati do najviše 1 mg/kg tjelesne mase.

Terapijsko dejstvo lijeka vinpocetin počinje otprilike nakon sedam dana, maksimalno terapijsko dejstvo postiže se unutar 3 mjeseca, a kliničko poboljšanje stanja može se uočiti nakon 6-12 mjeseci liječenja.

Lijek treba redovno koristiti.

Osobe starije životne dobi

Prilagođavanje doze nije neophodno (vidjeti Odjeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i (ili) jetre

Dozu treba smanjiti kod pacijenata sa teškim bubrežnim zatajenjem (vidjeti Odjeljak 4.4). Prilagođavanje doze nije neophodno kod ostatka pacijenata sa oštećenjem jetre i (ili) bubrega.

Djeca i adolescenti

Vinpocetin se ne bi trebao koristiti kod djece i adolescenata zbog nedostatka podataka o bezbjednosti i efikasnosti kod ove grupe pacijenata (vidjeti Odjeljak 4.3).

Način primjene

Tablete se koriste peroralno, nakon obroka.

Tablete se trebaju progutati cijele, sa vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u Odjeljku 6.1.
- Ozbiljna ishemijska srčana bolest i srčana aritmija.
- Krvarenje centralnog nervnog sistema (CNS) (npr. intracerebralno krvarenje, akutna faza hemoragijskog moždanog udara).
- Trudnoća i dojenje.
- Kod djece i adolescenata - zbog nedostatka dovoljno podataka o primjeni vinpocetina kod ove grupe pacijenata.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Prije početka liječenja vinpocetinom ljekar bi trebao isključiti bilo koju drugu etiologiju cerebralne disfunkcije.

Kod pacijenata sa uznapredovalim zatajenjem bubrega dozu vinpocetina treba smanjiti.

Potreban je oprez kada se vinpocetin primjenjuje kod pacijenata s hipotenzijom ili ortostatskom hipotenzijom jer dugotrajna primjena vinpocetina može dovesti do blagog smanjenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kod tih pacijenata.

U slučaju pada krvnog pritiska ili abnormalnog srčanog ritma, treba prekinuti upotrebu lijeka.

Preporučuje se kontrolni EKG u slučaju sindroma produženog QT ili kod upotrebe drugih lijekova, koji uzrokuju produžavanje QT intervala.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajima netolerancija na glukozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznim malapsorpcionim sindromom ne bi trebali koristiti ovaj lijek.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu uočene interakcije u slučaju primjene vinpocetina sa beta-blokatorima kao što su kloranlol i pindolol, s klopamidom ili hidrohlorotiazidom.

Nisu zapažene interakcije sa digoksinom i acenokumarolom.

Kombinovana terapija vinpocetinom nije predstavljala rizik od interakcija s drugim lijekovima u slučaju liječenja dijabetesa glibenklamidom.

Vinpocetin primijenjen istovremeno sa adenozinom povećava njegovo neuroprotektivno dejstvo.

U rijetkim slučajevima vinpocetin povećava hipotenzivno dejstvo α -metilodope, zbog toga se preporučuje redovna kontrola krvnog pritiska tokom takve kombinovane terapije.

Preporučuje se oprez kod istovremene primjene vinpocetina sa lijekovima koji djeluju na CNS, antiaritmikima i antikoagulantima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Vinpocetin je kontraindikovano za primjenu tokom trudnoće i dojenja.

Trudnoća

Vinpocetin prolazi kroz placentu, ali nižu koncentraciju postiže u placenti i krvi fetusa nego u krvi majke. Nije zapaženo teratogeno ili embriotoksično dejstvo kod trudnica.

U studijama na životinjama, kada su primjenjivane visoke doze, u nekoliko slučajeva pronađeno je krvarenje iz placente i pobačaj (vjerovatno zbog povećanog protoka kroz placentu).

Dojenje

Vinpocetin je kontraindikovano za upotrebu tokom dojenja, jer prelazi u mlijeko majke.

Studije koje su koristile radioaktivno obilježene proizvode pokazale su da se u majčinom mlijeku postiže radioaktivnost 10 puta veća nego u njezinoj krvi. 0,25% radioaktivno obilježene doze lijeka prelazi u majčino mlijeko unutar jednog sata.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama nije istražen.

Odluku o mogućnostima upravljanja vozilom ili rukovanje mašinama treba donijeti Vaš ljekar.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su rangirana prema klasi organskih sistema i pod naslovima učestalosti korištenjem sljedeće konvencije:

- vrlo često: $\geq 1/10$
- često: $\geq 1/100$, $< 1/10$
- manje često: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
- rijetko: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
- vrlo rijetko: $< 1/10.000$
- nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko (0,07%): leukopenija.

Veoma rijetko: smanjenje hematokrita i koncentracije hemoglobina u perifernoj krvi.

Poremećaji nervnog sistema

Manje često (0,9%): poremećaji spavanja (insomnija, somnolencija), vertigo, glavobolja, astenija, osjećaj trnjenja u ekstremitetima, znojenje, motorička hiperaktivnost.

Neželjena dejstva takođe mogu biti povezana sa osnovnom bolešću.

Srčani poremećaji

Manje često (0,1%): skraćeni ST segment, produženje QT intervala, tahikardija i ektopični otkucaji.

Ova neželjena dejstva su se takođe javila spontano i zbog toga nije jasno je li njihova pojava posljedica primjene vinpocetina.

Vaskularni poremećaji

Manje često (0,8%): promjena krvnog pritiska (uglavnom pad krvnog pritiska), crvenilo lica (valunzi).

Gastrointestinalni poremećaji

Manje često (0,6%): nauzeja, žgaravica, suvoća oralne sluznice.

Rijetko: bol u gornjem dijelu abdomena.

Hepatobilijarni poremećaji

Manje često (0,52%): povišen nivo jetrih enzimata.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često (0,2%): alergijske reakcije na koži.

Prijavljuvanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijeka za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na imejl adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Dugotrajna upotreba vinpocetina u dozi od 60 mg je bezbjedna. Neželjena dejstva se ne javljaju ni nakon primjene pojedinačne doze 6 puta veće od one koja je preporučena u kliničkoj praksi (oko 360 mg).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Ostali psihostimulansi i nootropni lijekovi ATC kod: N 06 BX 18

Mehanizmi terapijskog dejstva vinpocetina su složeni. Blagotvorno utiče na metabolizam cerebralnog tkiva, poboljšava cerebralni protok krvi i reološka svojstva krvi.

Vinpocetin ima zaštitno dejstvo na nervno tkivo: ublažava štetno dejstvo citotoksičnih reakcija izazvanih aminokiselinama. Vinpocetin blokira natrijumove i kalcijumove kanale ovisno o svojoj koncentraciji i inhibira aktivnost NMDA i AMPA receptora.

Vinpocetin pojačava neuroprotektivno dejstvo adenoza.

Vinpocetin stimuliše cerebralni metabolizam: povećava potrošnju glukoze i kiseonika cerebralnog tkiva; poboljšava toleranciju cerebralnih ćelija na hipoksiju; povećava transport glukoze (jedini izvor energije za mozak) kroz krvno-moždanu barijeru; mijenja metabolizam glukoze ka energetski povoljnijem aerobnom putu; selektivnom inhibicijom aktivnosti cikličke 3',5'-guanozin monofosfat fosfodiesteraze (cGMP-PDE) ovisno o Ca^{2+} /kalmmodulinu, lijek indirektno povećava cerebralne vrijednosti cAMP i cGMP i dovodi do opuštanja glatkih mišića u cerebralnim krvnim sudovima.

Vinpocetin povećava nivo ATP-a (adenozin trifosfata) i ATP/AMP (adenozin trifosfata/adenozin 5'-monofosfata) u mozgu; podstiče intenzivan aerobni metabolizam glukoze u mozgu; povećava cerebralni metabolizam noradrenalina i serotonina; stimuliše adrenergički sistem i djeluje antioksidativno. Kao rezultat toga, vinpocetin ima zaštitno dejstvo na mozak.

Vinpocetin poboljšava cerebralnu mikrocirkulaciju: inhibira agregaciju trombocita; smanjuje patološki povećanu viskoznost krvi; povećava deformabilnost eritrocita (crvenih krvnih ćelija) i inhibira unos adenoza (jedan od najvažnijih lokalnih regulatora krvotoka) eritrocitima; olakšava transport kiseonika u cerebralno tkivo smanjenjem afiniteta eritrocita prema kiseoniku.

Vinpocetin selektivno povećava protok krvi u cerebralnim krvnim sudovima: povećava cerebralnu frakciju minutnog volumena; redukuje cerebralni vaskularni otpor bez uticaja na sistemsku cirkulaciju (krvni pritisak, srčane otkucaje, minutni volumen, ukupni periferni otpor).

Vinpocetin ne izaziva fenomen krađe. Štaviše, u toku primjene poboljšava snabdijevanje krvlju povrijeđenog ishemičnog područja, dok ostaje nepromijenjen u intaktnim područjima (inverzan efekat krađe), dodatno povećava protok krvi koji je povećan kao posljedica hipoksije.

5.2 Farmakodinamička svojstva

Apsorpcija

Vinpocetin se brzo apsorbuje i nakon peroralne primjene postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi unutar 1 sata. Vinpocetin se uglavnom apsorbuje u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Ukupna bioraspoloživost vinpocetina nakon peroralne primjene iznosi 7%.

Distribucija

Kod ljudi: vezivanje za proteine plazme iznosi 66%. Volumen distribucije iznosi $246,7 \pm 88,5$ l, što ukazuje na značajno vezanje unutar tkiva.

Vinpocetin je peroralno davan pacovima u radioaktivno obilježenim ispitivanjima, a maksimalna koncentracija lijeka pronađena je u jetri i gastrointestinalnom traktu. Maksimalna koncentracija u tkivima određena je 2-4 sata nakon primjene vinpocetina. Koncentracija radioaktivno obilježenog vinpocetina u mozgu nije premašila onu u krvi.

Metabolizam

Glavni metabolit vinpocetina je apovinkaminska kiselina (AVK), koja čini 25-30% svih metabolita kod ljudi. Nakon peroralne primjene, površina ispod krive AVK je dva puta veća u odnosu na i.v. primjenu, ukazujući na stvaranje AVK za vrijeme metabolizma prvog prolaska vinpocetina. Ostali metaboliti su: hidroksi-vinpocetin, hidroksi-AVK, dihidroksi-AVK-glicinat i njihovi konjugati sa glukuronidima i sulfatima.

Ukupni klirens vinpocetina u plazmi (66,7 l/h) je veći od hepatičnog klirensa (50 l/h) što ukazuje na ekstrahepatični metabolizam vinpocetina.

U studijama na životinjama samo je mali procenat vinpocetina u nepromijenjenom obliku izlučen iz organizma bilo koje vrste.

Eliminacija:

Nakon višestruke peroralne primjene 5 mg i 10 mg vinpocetina, utvrđeno je da su koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile $1,2 \pm 0,27$ ng/ml i $2,1 \pm 0,33$ ng/ml, što znači da je farmakokinetika vinpocetina linearna. Poluvrijeme eliminacije kod ljudi iznosi 4,83+1,29 sati. U studijama sa radioaktivno obilježenim proizvodom, dokazano je izlučivanje urinom (60%) i fecesom (40%). Kod pacova i pasa većina radioaktivno obilježene doze bila je porijeklom iz žuči, međutim, značajna koncentracija lijeka u enterohepatičkoj cirkulaciji nije potvrđena.

Apovinkaminska kiselina se izlučuje putem bubrega jednostavnim glomerularnom filtracijom i mijenja njezin biološki poluvijek ovisno o dozi i načinu primjene vinpocetina.

Promjene farmakokinetičkih svojstava kod pacijenata starije životne dobi i pacijenata sa koegzistirajućim bolestima

Vinpocetin je indikovano za primjenu uglavnom kod osoba starije životne dobi, kod kojih se uočavaju promjene farmakokinetičkih parametara lijeka (smanjenje apsorpcije, promjene u distribuciji i metabolizmu, smanjeno izlučivanje lijeka), zbog toga su istraživanja kinetike vinpocetina kod ove grupe pacijenata vrlo važna, naročito tokom dugotrajnog liječenja ovim lijekom. Rezultati ovih studija pokazali su da se farmakokinetički parametri vinpocetina kod pacijenata starije životne dobi ne razlikuju značajno od onih kod starijih odraslih pacijenata i da se ne uočava akumulacija lijeka. Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa poremećajem jetre i bubrega, jer se lijek ne akumulira kod ove grupe pacijenata, čak ni tokom dugotrajnog liječenja.

5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti primjene

Akutna toksičnost

Studije o akutnoj toksičnosti vinpocetina sprovedene su na miševima, pacovima i psima. Peroralni LD₅₀ kod pasa nije određen jer psi nisu podnosili doze veće od 400 mg/kg tjelesne mase (zbog povraćanja).

Subhronična toksičnost

Nije bilo toksičnih učinaka lijeka nakon intravenske primjene doza do 8 mg/kg tjelesne mase tokom 14 dana kod pacova. Slična je situacija uočena kod pasa nakon intravenske primjene doza do 5 mg/kg tjelesne mase tokom 28 dana. Nakon većih doza uočene su sljedeća neželjena dejstva: lučenje pljuvačke, ubrzan rad srca i ubrzano disanje. Pacovi su podnosili čak i peroralne doze do 25 mg/kg tjelesne mase primijenjene tokom 28 dana.

Hronična toksičnost

Studije hronične toksičnosti vinpocetina sprovedene su na životinjama skoro godinu dana. Nisu pronađeni patološki učinci u kliničkom stanju životinja i u laboratorijskim rezultatima, npr. nisu uočeni sistemski toksični učinci vinpocetina kod pacova koji su uzimali peroralnu dozu od 100 mg/kg tjelesne mase tokom 6 mjeseci. Kod pasa je smanjena glad, a povraćanje je uočeno tek nakon uzimanja doze od 45 mg/kg tjelesne mase.

Nakon intravenske primjene lijeka u dozi većoj od 5 mg/kg tjelesne mase tokom 90 dana kod pasa su uočene sljedeće nuspojave: smanjenje gladi, konvulzije, ubrzan rad srca i ubrzano disanje, dok su laboratorijski i histopatološki rezultati negativni.

Studije o uticaju na plodnost

Rezultati istraživanja pokazali su da vinpocetin nema štetnog uticaja na plodnost mužjaka i ženki ispitivanih vrsta. Nije zabilježen teratogeni ili embriotoksični uticaj vinpocetina. Krvarenje iz placente i pobačaji uočeni su u nekim slučajevima nakon primjene visokih doza vinpocetina, vjerovatno zbog povećanog krvotoka u placenti.

Kod trudnica je toksično dejstvo vinpocetina bilo pojačano nakon intravenske primjene. Studije perinatalne i postnatalne toksičnosti vinpocetina nisu pokazale nikakve toksične učinke lijeka na potomstvo.

Mutageno dejstvo

U nekoliko metoda ispitivanja nisu pronađena mutagena dejstva vinpocetina.

Kancerogeno dejstvo

U dvogodišnjim studijama nisu uočena kancerogena dejstva vinpocetina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat
Celuloza, mikrokristalna
Preželatinizovani skrob
Magnezijum-stearat

6.2 Inkopatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

36 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

PVC/aluminijumski blisteri smješteni su u kartonsku kutiju.
Kartonska kutija sadrži 50 tableta.

6.6 Posebne mjere odlaganja i rukovanje lijekom

Bez posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu s nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

BIOFARM Sp. d.o.o.,
Ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań - Poljska

Proizvođač gotovog lijeka

BIOFARM Sp. d.o.o.,
Ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań - Poljska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

04-07.3-1-652/22 od 01.09.2023.