

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vinpocetină Covex 5 mg comprimate  
Vinpocetină Covex 10 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vinpocetină Covex 5 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține vinpocetină 5 mg.


Vinpocetină Covex 10 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține vinpocetină 10 mg.


Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat (vezi pct. 4.4).  
Fiecare comprimat Vinpocetină Covex 5 mg conține lactoză monohidrat 66,55 mg.  
Fiecare comprimat Vinpocetină Covex 10 mg conține lactoză monohidrat 133,1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

comprimate 5 mg: Comprimate de culoare albă, plane, rotunde (diametru 0,6 cm), marcate cu o linie mediană pe o față și cu logo  pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

comprimate 10 mg: comprimate albe, plate și rotunde (diametru 0,8 cm). Comprimate de culoare albă, plane, rotunde (diametru 0,8 cm), marcate cu o linie mediană pe o față și cu logo  pe cealaltă față. Linia mediană are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Vinpocetină Covex este indicată la adulți pentru tratamentul simptomatic al tulburărilor cerebrovasculare de diferite origini: hipoperfuzie ischemică, diferite forme de afecțiuni ischemice de hipoperfuzie.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Adulți (inclusiv vârstnici)*

5-10 mg de trei ori pe zi, nu mai mult de o lună, iar după, 5 mg de trei ori pe zi, timp de două luni. Beneficiul potențial al unui tratament mai lung nu este cunoscut.

### Grupe speciale de populație

#### *Insuficiență renală și/sau hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică; cu toate acestea, se recomandă prudență atunci când este administrat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Nu există date disponibile. Vinpocetină Covex nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimetele trebuie administrate cu apă, după mese, fără a fi mestecate.

## 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină și alăptare.
- Hemoragie cerebrală recentă.
- Faza acută a accidentului vascular cerebral hemoragic.
- Boală coronariană severă.
- Aritmie severă.
- Hipertensiune arterială intracraniană.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vinpocetina se administrează cu precauție la pacienții cu aritmie cardiacă sau la cei sub tratament cu medicamente antihipertensive.

Atunci când este posibil, utilizarea vinpocetinei trebuie evitată la pacienții cu interval QT crescut, deoarece prezintă un risc mai mare de aritmie, precum și la pacienții cu istoric de intoleranță la alți alcaloizi *Vinca* și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Dacă vinpocetina se administrează la pacienți cu intervalul QT prelungit sau pacienții utilizează medicamente care pot prelungi intervalul QT, se recomandă monitorizarea ECG la acești pacienți.

Pacienții cu hipotensiune arterială sau hipotensiune ortostatică trebuie avertizați că administrarea prelungită a vinpocetinei poate provoca o ușoară scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

În caz de leziuni inflamatorii oculare, vinpocetina trebuie administrată cu precauție și sub control.

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează concomitent unele medicamente anticoagulante și antiinflamatoare nesteroidiene (vezi pct. 4.5).

### Excipient cu efect cunoscut

Vinpocetină Covex conține lactoză monohidrat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Trebuie să aveți grijă atunci când sunt utilizate concomitent medicamente care acționează asupra sistemului nervos central, și în cazul unui tratament concomitent cu medicamente antihipertensive, medicamente care pot crește intervalul QT, antiaritmice și anticoagulante.

Deoarece vinpocetina reduce agregarea plachetară, trebuie evitată la pacienții tratați cu medicamente utilizate pentru subțierea sângelui. Prin urmare, vinpocetina nu trebuie luată cu aspirină, clopidogrel, diclofenac, ibuprofen, naproxen, dalteparină, enoxaparină, heparină, warfarină și medicamente similare.

Vinpocetina are un efect inhibitor slab asupra CYP2C9. Aceasta poate provoca unele interacțiuni cu medicamente a căror cale metabolică este citocromul P450. Este necesară precauție la pacienții tratați cu medicamente anticoagulante.

Vinpocetina nu trebuie luată cu plante care subțiază sângele cum ar fi ardei cayenne, usturoi, scorțișoara Cassia, Ginkgo Biloba, extract din semințe de struguri, Quai dong și iarbă moale.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Vinpocetină Covex este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu există sau există o cantitate limitată de date despre utilizarea vinpocetinei la femeile gravide. Vinpocetina traversează bariera placentară, dar atinge concentrații placentare și fetale mai mici decât în sângele matern. Nu au fost observate nici efecte teratogene, nici efecte embriotoxice. În studiile la animale, administrarea de doze mari de vinpocetină a condus, în cazuri excepționale, la sângerări placentare și avort, probabil din cauza fluxului placentar crescut. La rozătoare, vinpocetina a scăzut greutatea fetală, a crescut șansele unui avort și poate avea efecte adverse asupra funcției de reproducere. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

##### Alăptarea

Vinpocetină Covex este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Vinpocetina se excretă în laptele uman.

Nu există sau există o cantitate limitată de date despre utilizarea vinpocetinei în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate la om.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există dovezi că Vinpocetină Covex are vreo influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Efectele adverse raportate sunt clasificate în funcție de sistem, organ, clasă și frecvență, conform clasificării MedDRA. Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor, utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );
- frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ );
- mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ );
- rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ );
- foarte rare ( $< 1/10000$ );
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sistem, organ, clasă	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			
		Leucopenie, trombocitopenie.	Anemie, aglutinare a eritrocitelor.
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			
			Hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			
	Hipercolesterolemie	Pierderea poftei de mâncare, anorexie, diabet zaharat.	
<i>Tulburări psihice</i>			
		Insomnie, tulburări de somn, anxietate.	Stare euforică, depresie.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
	Cefalee	Amețelă, disgeuzie, stupoare, hemipareză, somnolență, amnezie.	Tremor, convulsii, spasme.
<i>Tulburări oculare</i>			
		Edem papilar.	Hiperemie conjunctivală.
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
	Vertij	Hiperacuzie sau hipoacuzie, pierderea auzului, tinitus.	
<i>Tulburări cardiace</i>			
		Ischemie/infarct miocardic, angină pectorală, bradicardie, tahicardie, extrasistole, palpitații.	Aritmie, fibrilație atrială.
<i>Tulburări vasculare</i>			
	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială, bufeuri, tromboflebită.	Fluctuații ale tensiunii arteriale.
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>			
	Dureri abdominale, constipație, diaree, dispepsie, vărsături	Xerostomie, greață, discomfort abdominal.	Stomatită, disfagie.
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
		Eritem, hiperhidroză, prurit, urticarie, erupții cutanate tranzitorii.	Dermatită.
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
		Astenie, stare de rău, oboseală, senzație de căldură.	Disconfort toracic, hipotermie.
<i>Investigații diagnostice</i>			
		Nivelul crescut de trigliceride în sânge, depresia segmentului ECG ST, număr scăzut sau crescut de eozinofile, modificări ale valorilor enzimei hepatice.	Creșterea sau scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de eritrocite, scăderea timpului de protrombină, creșterea greutateii corporale.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,  
București 011478-RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

În caz de supradozaj accidental, se recomandă măsuri generale de eliminare a medicamentului, tratament simptomatic și de susținere, acordând atenție în principal funcției cardio-respiratorie.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, alte psihostimulante și nootrope, codul ATC: N06BX18

Vinpocetina este un derivat alcaloid semisintetic al vincaminei.

#### Mecanism de acțiune

Vinpocetina este un agent vasodilatator. Vinpocetina este un compus cu efect complex asupra metabolismului cerebral și fluxului sanguin, precum și asupra proprietăților reologice ale sângelui.

Acesta dilată vasele de sânge cerebral și crește fluxul de sânge cerebral.

Inhibă canalele Na<sup>+</sup> și Ca<sup>2+</sup> potențial dependente.

Vinpocetina inhibă, de asemenea, receptorii N-metil-d-aspartatului (NMDA) și  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolepropionic (AMPA).

Vinpocetina inhibă selectiv fosfodiesterază tip 1 (PDE1) dependentă de Ca<sup>2+</sup> calmodulină (CaM). PDE1 este dependentă de CaM, o proteină care leagă calciul, care este slab inhibată de vinpocetină. CaM este slab inhibat de Ca<sup>2+</sup>. Vinpocetina poate inhiba slab efectul CaM asupra PDE1, fie prin inhibarea calmodulinei, fie prin efectul său asupra Ca<sup>2+</sup>. CaM crește efectul de relaxare al oxidului nitric prin creșterea monofosfatului de guanozină ciclică (cGMP).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Vinpocetina este rapid absorbită, iar concentrația plasmatică maximă a fost atinsă la 1 oră după administrarea pe cale orală, indiferent de doză și aportul de alimente și a variat între 20 și 63 ng/ml. Locul principal de absorbției este intestinul subțire proximal.

#### Biodisponibilitatea

S-a constatat că biodisponibilitatea vinpocetinei este foarte variabilă, cuprinsă între 6,7% și 57%, și crește odată cu aportul simultan de alimente.

#### Distribuție

Vinpocetina se leagă extensiv de proteinele plasmatiche. Volumul de distribuție este de 246,7 ± 88,5 litri, ceea ce indică o legare ridicată de țesuturi.

Vinpocetina traversează cu ușurință bariera hematoencefalică.

#### Metabolizare

Vinpocetina este metabolizată extensiv în ficat. Principalul metabolit este acidul apovincaminic (AVA) produs la oameni în proporție de 25-30%. După administrarea orală, ASC a AVA este de două ori mai mare decât după administrarea intravenoasă, indicând formarea AAV în timpul "primului pasaj" metabolic al vinpocetinei. Alți metaboliți identificați sunt hidroxi-vinpocetina, hidroxi-AAV, dihidroxi-AAV-glicinat și compuși conjugați (sulfat sau glucuronid conjugați) ai acestor metaboliți. La toate speciile studiate, doar o mică cantitate de vinpocetină din doza administrată se excretă sub formă nemodificată.

#### Eliminare

Vinpocetina este eliminată prin excreției pe calea renală.

Acidul apovincaminic este excretat pe cale renală printr-o simplă filtrare glomerulară; timpul de înjumătățire prin eliminare variază în funcție de doza de vinpocetină și de calea de administrare.

După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a vinpocetinei este de  $1,51 \pm 0,4$  ore și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a acidului apovincaminic este de  $3,81 \pm 1,19$  ore.

Clearance-ul plasmatic total (CL) și coeficientul de distribuție al medicamentului părinte este  $2,2 \pm 0,9$  l/kg/ora și, respectiv,  $6,7 \pm 3,7$  l/kg.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

Cinetica liniară a fost observată cu doze orale repetate de 5 mg și 10 mg vinpocetină. Vinpocetina nu se acumulează și nu provoacă auto-inducție.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### Vârstnici

La pacienții vârstnici, s-au observat concentrații plasmatice mai mici de vinpocetină, împreună cu o scădere a vitezei de eliminare și clearance-ul plasmatic al AVA, cu timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung.

Nu există nici un studiu din literatură care să demonstreze farmacocinetica dozei orale de vinpocetină la subiecții vârstnici cu insuficiență hepatică.

##### Insuficiență hepatică și/sau renală

Insuficiența hepatică moderată determină diferențe semnificative de legare a proteinelor plasmatice, a timpului de înjumătățire prin eliminare și a volumului aparent de distribuție a vinpocetinei, dar nu influențează clearance-ul plasmatic și nici aria de sub curbă (ASC). Deoarece clearance-ul nu s-a modificat și volumul de distribuție (Vd) a fost aproape dublat, timpul de înjumătățire prin eliminare a crescut semnificativ pe măsură ce funcția hepatică s-a deteriorat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicologie

##### *Toxicitate acută*

Valorile toxicității acute (DL<sub>50</sub>) pentru vinpocetină au fost similare pentru șoarece și șobolan. DL<sub>50</sub> pentru șoarece și șobolan după administrare orală, a fost de 534 și, respectiv 503 mg/kg greutate corporală. Cauza decesului a fost investigată și s-a constatat a fi ataxia și convulsiile. Nu s-au înregistrat diferențe specifice sexului.

##### *Toxicitate subacută*

Nu au fost observate decese sau modificări ale creșterii în greutate corporală când s-a administrat oral vinpocetină 25 sau 100 mg/kg greutate corporală la șobolanii masculi, pe o perioadă de patru săptămâni. La doza mai mare, s-au observat creșteri ale salivăției și ale greutății ficatului și tiroidei.

La șobolani Sprague-Dawley, cărora li s-a administrat oral vinpocetină 3, 10 sau 30 mg/kg greutate corporală timp de cinci zile, presiunea arterială medie nu a fost modificată, dar debitul cardiac a fost crescut la doza mare. În plus, s-a observat scăderea fluxului sanguin bronșic și creșterea fluxului sanguin splanchnic după administrarea dozei mici și, respectiv, a celei mari. La șobolani, cărora li s-a administrat oral vinpocetină timp de cinci săptămâni, efectele observate au inclus aportul de lichide, creșterea volumului de urină și scăderea în greutate sau scăderea creșterii în greutate.

#### *Toxicitate cronică*

Toxicitatea cronică a fost testată în cursul administrării orale la șobolan și câine. Nu au fost observate decese asociate cu expunerea la vinpocetină. Atât la șobolani, cât și la câine, nu a existat nicio modificare permanentă detectabilă a parametrilor studiați.

#### *Studii asupra funcției de reproducere*

Rezultatele studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere, au arătat că fertilitatea este neschimbată la animale de sex masculin și feminin, în doze mai mici. Niciun efect teratogen sau fetotoxic nu a putut fi detectat.

În studiile cu doze mari, au fost raportate câteva cazuri de hemoragie placentară, avort (presupus ca urmare a fluxului placentar crescut).

Femelele de șobolan gestante cărora li s-a administrat oral vinpocetină în diferite doze, au demonstrat creșteri dependente de doză ale pierderii post-implantare, frecvență mai mare a resorbțiilor precoce și totale, greutate mai mică a corpului fetal și mai puțini feți vii, în absența toxicității materne.

Feții de șobolan au prezentat, de asemenea, creșteri dependente de doză ale incidenței defectelor septal ventriculare și a coastelor toraco-lombare complete suplimentare. În mod similar, deși la doze mai mari decât la șobolan, femelele de iepure gestante cărora li s-a administrat vinpocetină, au prezentat o creștere a pierderii post-implantare și mai puțini feți vii, pe lângă greutatea corpului fetal semnificativ mai mică.

Prin urmare, expunerea la vinpocetină a dus la efecte similare asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan și iepure. Luată împreună, vinpocetina se asociază cu efectele negative asupra reproducerii, avortul sau cu afectarea dezvoltării fetale, iar vinpocetina poate fi un pericol potențial pentru femeile gravide.

Studiile perinatale și postnatale nu au arătat efecte toxice asupra generației următoare.

#### *Mutagenitate*

Vinpocetina nu a provocat mutații la niciuna din tulpinile bacteriene utilizate în testul Ames. Cu toate acestea, medicamentul determină o creștere dependentă de doză a ADN-ului afectat din celulele hepatice, evaluată prin testul Comet care a fost considerat echivoc.

#### *Efecte cancerigene*

Vinpocetina este un alcaloid din familia vincaminei, o substanță cunoscută de mult timp și pentru care nu s-a demonstrat niciodată un efect oncogen sau mutagen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Stearat de magneziu  
Hidroxiopropilceluloză de substituție joasă  
Talc  
Lactoză monohidrat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se ține blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt furnizate în blistere din PVC/Al.

Vinpocetină Covex 5 mg: fiecare cutie de carton conține 50 comprimate sau 60 comprimate (2 blistere a câte 25 comprimate sau, respectiv 3 blistere a câte 20 comprimate).

Vinpocetină Covex 10 mg: fiecare cutie de carton conține 30, 45, 60 sau 90 comprimate (2, 3, 4 sau, respectiv 6 blistere a câte 15 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Covex S.A.  
Calle Acero 25 Poligono Industrial Sur  
28770 Colmenar Viejo (Madrid)  
Spania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13659/2021/01-02

13660/2021/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2021

## **10. DATA APROBĂRII TEXTULUI**

Iulie 2022