

1.3.1	Ginkgo leaf
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Bilobil 120 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 120 mg suhega, prečiščenega in kvantificiranega ekstrakta lista ginka (*Ginkgo biloba* L., folium) (35–67: 1), ki ustreza:

- 26,4–32,4 mg flavonoidov, izraženih kot flavonski glikozidi,
- 3,36–4,08 mg ginkolidov A, B, C in
- 3,12–3,84 mg bilobalida.

Ekstrakcijsko topilo: 60-odstotni (m/m) aceton.

Pomožni snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat in glukoza.

Ena kapsula vsebuje 188,1 mg laktoze in 6 mg glukoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule so rjave barve, vsebujejo svetlo do temno rjav prašek z vidnimi temnejšimi delci in možnimi grudicami.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bilobil je zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za izboljšanje s starostjo povezanega pojemanja kognitivnih sposobnosti in kakovosti življenja pri blagi demenci.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši vzamejo 2-krat na dan po 1 kapsulo **ali** 1-krat na dan po 2-kapsuli.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj traja vsaj 8 tednov.

Če po 3 mesecih ne pride do izboljšanja simptomov ali če se bolezenski znaki poslabšajo, mora zdravnik preveriti, ali je nadaljevanje zdravljenja še smiselno.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih ni indikacij za uporabo zdravila Bilobil.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Bolnik naj kapsulo pogoltne s tekočino. Kapsule jemlje neodvisno od obrokov hrane.

4.3 Kontraindikacije

1.3.1	Ginkgo leaf
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bilobil se je treba prepričati, da navedeni simptomi niso posledica druge bolezni, ki zahteva specifično zdravljenje.

Če se med jemanjem zdravila simptomi poslabšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

Pri bolnikih z bolezensko povečano nagnjenostjo h krvavitvam (hemoragično diatezo) in pri sočasnem zdravljenju z antikoagulantni ali antiagregacijskimi zdravili, se lahko zdravilo Bilobil uporablja samo po posvetu z zdravnikom.

Pripravki, ki vsebujejo ginko, lahko povečajo nagnjenje h krvavitvam. Iz previdnostnih razlogov je treba 3 do 4 dni pred operativnim posegom zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z epilepsijo ni mogoče izključiti možnosti pojava novih napadov, ki jih sproži jemanje pripravkov z ginkom.

Ne priporočamo sočasne uporaba zdravila Bilobil in efavirenza (glejte poglavje 4.5).

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Bilobil vsebuje laktozo in glukozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno jemanje zdravila z antikoagulantni (npr. fenprokumonom in varfarinom) ali antiagregacijskimi zdravili (npr. klopidoogrelom, acetilsalicilno kislino in drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili) lahko vpliva na njihov učinek.

Razpoložljive študije ne kažejo na interakcijo med varfarinom in zdravili, ki vsebujejo ginko, vendar pa je pri začetku jemanja, pri spremembi odmerka ali prenehanju jemanja ginka ali pri spremembi zdravila priporočljivo ustrezno spremljanje.

Študija medsebojnega delovanja s talinololom kaže, da lahko ginko zavira delovanje glikoproteina P v prebavilih. Zaradi tega se lahko poveča izpostavljenost zdravilom, na katere znatno vpliva glikoprotein P v črevesju, kot je dabigatran eteksilat. Pri sočasnem jemanju ginka in dabigatrana je priporočljiva previdnost.

Študija medsebojnega delovanja je pokazala, da lahko ginko poveča C_{max} nifedipina. Pri nekaterih posameznikih so opazili do 100 % povečanje, kar je imelo za posledico omotico in intenzivnejše vročinske oblike.

Sočasna uporaba pripravkov z ginkom in efavirenza ni priporočljiva; plazemska koncentracija efavirenza se lahko zmanjša zaradi indukcije CYP3A4 (glejte tudi poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

1.3.1	Ginkgo leaf
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ekstrakti ginka lahko poslabšajo zmožnost agregacije trombocitov. Lahko se poveča nagnjenost h krvavitvam. Študije na živalih niso zadostne za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se presnovki ginka izločajo z materinim mlekom. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zaradi nezadostnih podatkov uporaba med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Specifične študije, v katerih bi ocenili vpliv ginka na plodnost pri ljudeh, niso bile izvedene. V študiji na samicah miših so opazili učinke na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ustrezne študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z ekstraktom ginka, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			krvavitve v posameznih organih (oči, nos, možgani, prebavila)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije (alergijski šok)
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	
Bolezni prebavil		driska, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje	
Bolezni kože in podkožja			alergijske kožne reakcije (eritem, edem, srbenje in izpuščaji)

Če se pojavijo neželeni učinki, ki niso omenjeni zgoraj, se je treba posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

1.3.1	Ginkgo leaf
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja ni poročil.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, druga zdravila za zdravljenje demence, oznaka ATC: N06DX02.

Točen mehanizem delovanja ni znan. Farmakološki podatki pri ljudeh kažejo povečano vigilanco EEG pri starejših osebah, zmanjšano viskoznost krvi in izboljšano prekrvitev določenih delov možganov pri zdravih moških (starih 60–70 let) ter zmanjšano agregacijo trombocitov. Podatki kažejo tudi vazodilatacijske učinke na žile na podlakteh, zaradi česar je povečan regionalen pretok krvi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem odmerku 120 mg ekstrakta ginka (v obliki raztopine) je bila srednja absolutna biološka uporabnost navedenih terpenskih laktonov sledeča: 80 % za ginkolid A, 88 % za ginkolid B in 79 % za bilobalid. Po dajanju tablet je bila največja plazemska koncentracija terpenskih laktonov 16–22 ng/ml za ginkolid A, 8–10 ng/ml za ginkolid B in 27–54 ng/ml za bilobalid. Razpolovna doba ginkolida A je bila 3–4 ure, ginkolida B 4–6 ur in bilobalida 2–3 ure. Po dajanju raztopine s 120 mg ekstrakta ginka je bila največja plazemska koncentracija ginkolida A 25–33 ng/ml, ginkolida B 9–17 ng/ml in bilobalida 19–35 ng/ml. Razpolovna doba ginkolida A je bila 5 ur, ginkolida B 9–11 ur in bilobalida 3–4 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Kronično toksičnost so 6 mesecev preverjali pri podganah in psih z dnevnimi odmerki 20 in 100 mg/kg telesne mase (kar ustreza varnostnemu faktorju do 3,3 pri podganah in 11,6 pri psih) ter z odmerki 300, 400 in 500 mg/kg telesne mase (podgane) oz. 300 in 400 mg/kg telesne mase (psi) (kar ustreza varnostnemu faktorju do 16,8 pri podganah in 46,3 pri psih). Le pri psih, v skupini z največjim odmerkom, so rezultati pokazali nizko toksičnost.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Na voljo so le omejeni podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja suhega ekstrakta ginka. Objavljeni podatki so protislovni. Medtem ko starejša študija na podganah in kuncih ter novejša študija na miših nista pokazali teratogenih, embriotoksičnih ali škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, je druga študija na miših pokazala učinke na reproduktivne parametre, kot so plodnost in sposobnost razmnoževanja, in povzročila krvavitve iz nožnice. Tudi testi z neopredeljenimi ali nekoliko drugačnimi ekstrakti ginka so pokazali učinke na razvoj ploda (s toksičnostjo za mater in brez nje) ali povzročili podkožne krvavitve, hipopigmentacijo, zaviranje rasti in anoftalmijo pri piščančjih zarodkih. Ustrezni testi vpliva na sposobnost razmnoževanja ne obstajajo.

Mutagenost, kancerogenost

Za kvantificiran suhi ekstrakt lista ginka rezultati testov genotoksičnosti in kancerogenosti niso na

1.3.1	Ginkgo leaf
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

voljo.

Ekstrakt, podoben temu, ki ga vsebuje zdravilo Bilobil, je bil preizkušen v vrsti študij genotoksičnosti in kancerogenosti. Povzročil je gensko mutacijo pri bakterijah. Rezultat testa mikronukleusa perifernih eritrocitov pri miših je bil negativen pri samcih in dvoumen pri samicah. Tumorji ščitnice, ugotovljeni v študiji kancerogenosti na podganah, in hepatocelularni karcinom, ugotovljeni v študiji kancerogenosti na miših, so specifični za glodalce; negenotoksičen odziv je povezan (pri dolgotrajnem zdravljenju) z velikimi odmerki induktorjev jetrnih encimov. Te vrste tumorjev ne veljajo za pomembne za ljudi. Ekstrakt ni povzročil merljivih genotoksičnih učinkov pri miših pri odmerkih do 2000 mg/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat

koruzni škrob

smukec (E553b)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

črni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

želatina (E441)

Pomožna snov v rastlinskem pripravku

tekoča glukoza, pripravljena z razprševalnim sušenjem

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC-folija in aluminijska folija): 20 trdih kapsul (2 pretisna omota po 10 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PVDC-folija in aluminijska folija): 60 trdih kapsul (6 pretisnih omotov po 10 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (PVC/PVDC-folija in aluminijska folija): 120 trdih kapsul (12 pretisnih omotov po 10 kapsul), v škatli.

1.3.1	Ginkgo leaf
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HN/98/01739/005-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 8. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 6. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 10. 2021