

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

GINKGO FORTE 120 mg filmom obložene tablete (ginkov suhi ekstrakt, rafinirani i kvantificirani)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Ginkgo Forte ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Ginkgo Forte.

Detaljne upute o primjeni lijeka Ginkgo Forte, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Ginkgo Forte i za što se koristi?

Ginkgo Forte je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar rafinirani i kvantificirani ginkov suhi ekstrakt dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate je djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Ginkgo Forte se primjenjuje za poboljšanje stanja bolesnika s oštećenjem kognitivnih funkcija povezanih sa starenjem (pamćenje, mišljenje, opće intelektualne funkcije) i poboljšanje kvalitete života u bolesnika s blagom demencijom (gubitak intelektualnih funkcija).

Kako djeluje Ginkgo Forte?

Nije poznat točan mehanizam djelovanja ginkovog suhog ekstrakta.

Kako se primjenjuje Ginkgo Forte?

Ginkgo Forte je namijenjen za primjenu kroz usta. Tablete je potrebno uzeti cijele s nešto tekućine. Tablete se ne smiju lomiti, žvakati niti drobiti.

Preporučena doza je 1 tableta (120 mg) dva puta dnevno ili 2 tablete (240 mg) jednom dnevno.

Maksimalna dnevna doza je ukupno najviše 2 tablete od 120 mg (što iznosi ukupno 240 mg dnevno).

Ovaj lijek potrebno je uzimati najmanje 8 tjedana. Ako nema poboljšanja simptoma nakon 3 mjeseca primjene lijeka te ako dođe do novih ili pojačavanja postojećih simptoma, tada se potrebno javiti liječniku koji će razmotriti opravdanost daljnje primjene lijeka.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Ginkgo Forte?

Budući da je ginkov suhi ekstrakt dobro poznata djelatna tvari i njegova uporaba u poboljšanju stanja bolesnika s oštećenjem kognitivnih funkcija povezanih sa starenjem te

poboljšanju kvalitete života u bolesnika s blagom demencijom je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature. Dostavljeni literaturni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene ginkovog suhog ekstrakta.

Koje su moguće nuspojave lijeka Ginkgo Forte?

Kao i svi drugi lijekovi, Ginkgo Forte može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česta nuspojava (može se javiti u više od 1 na 10 osoba) je glavobolja.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je Ginkgo Forte odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o provedenim ispitivanjima s ekstraktom koji čini djelatnu tvar lijeka Ginkgo Forte. Dostavljeni literaturni podaci potkrepljuju primjenu lijeka u predloženoj indikaciji i doziranju.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ginkgo Forte odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Ginkgo Forte veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Ginkgo Forte?

Kako bi se osiguralo da se Ginkgo Forte koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Ginkgo Forte, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Ginkgo Forte

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Ginkgo Forte 120 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 14. studenog 2018. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Ginkgo Forte, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u prosincu 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**GINKGO FORTE 120 mg filmom obložene tablete
(ginkov suhi ekstrakt, rafinirani i kvantificirani)**

Datum: Prosinac 2018.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Ginkgo Forte 120 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 14. studenog 2018. godine.

Lijek se primjenjuje za poboljšanje stanja bolesnika s oštećenjem kognitivnih funkcija (povezanih sa starenjem) i poboljšanje kvalitete života u bolesnika s blagom demencijom. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Nije poznat točan mehanizam djelovanja ginkovog suhog ekstrakta.

Farmakološki podaci u ljudi pokazuju stanje pojačane EEG aktivnosti u starijih bolesnika, smanjenje viskoznosti krvi i poboljšanu cerebralnu perfuziju u specifičnim dijelovima mozga u zdravih muškaraca (60 do 70 godina) te smanjenu agregaciju trombocita. Dodatno su zabilježeni vazodilatacijski učinci na krvne žile podlaktice što uzrokuje pojačanu regionalnu cirkulaciju.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ginkgo Forte 120 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Lijek je odobren kao proširenje odobrenja prethodno odobrenog lijeka Ginkgo 40 mg filmom obložene tablete koji je odobren 09. kolovoza 1999. godine za istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi znanstveni podaci iz literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Ginkgo Forte su filmom obložene tablete, pakirane u PVC/PVDC//Al blistere. Pakiranje lijeka sadrži 30 tableta u kutiji.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt, rafinirani i kvantificirani) iz *Ginkgo biloba* L., folium (ginkov list) (35-67:1), što odgovara 26.4 – 32.4 mg flavonoida izraženih kao flavonski glikozidi, 3.36 – 4.08 mg ginkolida A, B i C i 3.12 – 3.84 mg bilobalida. Ekstrakcijsko otapalo je aceton 65% V/V.

Pomoćne tvari u tabletnoj jezgri su: kalcijev hidrogenfosfat dihidrat; celuloza, mikrokristalična; talk; karamelozanatrij, umrežena; magnezijev stearat. Pomoćne tvari u film ovojnici su talk; boja žuti željezov oksid (E172); makrogol 6000; boja titanov dioksid (E171); hipromeloza; voda, pročišćena.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar suhi ginkov ekstrakt, rafinirani i kvantificirani je opisana u Europskoj farmakopeji.

Ginkov suhi ekstrakt, rafinirani i kvantificirani je svijetli žuto-smeđi prašak ili rastresita masa. Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar suhi ginkov ekstrakt, rafinirani i kvantificirani je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom *Ginkgo dry extract, refined and quantified* i važećom Ovjernicom te općom Ph. Eur. monografijom *Herbal drug extracts* za suhe ekstrakte.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođač djelatne tvari i proizvođača lijeka za tri serije djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 2 godine uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Ginkgo Forte su tamno žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na obje strane, nominalne duljine 14,5 mm i nominalne širine 7,5 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Priloženi su odgovarajući podaci o razvoju formulacije lijeka te odabiru pomoćnih tvari.

Proizvodni postupak lijeka je detaljno opisan uz priložen prateći dijagram tijekom proizvodnog postupka te uz navedene parametre procesne kontrole.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Zahtjevom kakvoće lijeka pri puštanju u promet i u roku valjanosti propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjevi kakvoće postavljeni su u skladu s Europskom farmakopejom te u skladu sa smjernicom CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2 *Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products*.

Analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane te su priloženi podaci o validaciji metoda koji potvrđuju njihovu primjenjivost.

Priloženi su certifikati analize lijeka za dvije serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na dvije pilotne serije lijeka u pakiranju predloženom za tržište.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 12 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 30 °C u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Ginkgo Forte je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Djelatna tvar, ginkov suhi ekstrakt poznate je djelotvornosti i sigurnosti primjene te joj je utvrđena dugotrajna medicinska primjena, najmanje deset godina.

III.2 Farmakologija

Priloženi literaturni podaci koji se odnose na farmakodinamička svojstva su zadovoljavajući. Literatura koja opisuje farmakodinamička svojstva ekstrakta koji čini djelatnu tvar lijeka ocijenjena je prilikom izrade HMPC (eng. *The Committee on Herbal Medicinal Products*) monografije Europske unije u kojoj su ista i opisana. Točan mehanizam djelovanja nije poznat.

III.3 Farmakokinetika

Farmakokinetička svojstva ekstrakta ginkovog lista nisu u potpunosti istražena s obzirom da ekstrakt ginkovog lista sadrži mješavinu sastojaka od kojih su mnogi još nepoznati. Priloženi su podaci o farmakokinetici najvažnijih poznatih sastavnica. Literatura koja opisuje farmakokinetička svojstva ekstrakta koji čini djelatnu tvar lijeka ocijenjena je prilikom izrade HMPC monografije u kojoj su ista i opisana.

III.4 Toksikologija

Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze provedena su na miševima i štakorima. Letalna doza za 50% miševa (LD₅₀) nakon peroralne primjene ekstrakta iznosila je 7730 mg/kg dok je LD₅₀ za štakore iznosila 10000 mg/kg nakon peroralne primjene.

Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanje kronične toksičnosti bilo je provedeno tijekom 27 tjedana na štakorima i psima s dnevnim dozama od 20 i 100 mg ekstrakta/kg tjelesne mase, kao i s dozama koje se postupno povisuju od 300, 400 i 500 mg/kg tjelesne mase (štakor) ili 300 i 400 mg/kg tjelesne mase (pas). Nisu zabilježena oštećenja organa, a niska toksičnost zabilježena je samo u pasa koji su bili izloženi najvišim dozama.

Genotoksičnost

Ekstrakt lista biljke *Ginkgo biloba*, sadržan u predmetnom lijeku sličan je ekstraktu opisanom u monografiji za biljne lijekove Europske agencije za lijekove, koji je bio ispitan u ispitivanjima genotoksičnosti. Zabilježeni su pozitivni rezultati za gensku mutaciju u bakterija. Mikronukleus test na perifernim eritrocitima miša dao je negativni rezultat u mužjaka i dvosmislen rezultat u ženki.

Ekstrakt biljke *Ginkgo biloba* nije izazvao mjerljive učinke genotoksičnosti u miševa do 2000 mg/kg.

Kancerogenost

Ekstrakt lista biljke *Ginkgo biloba*, sadržan u predmetnom lijeku, sličan je ekstraktu opisanom u monografiji za biljne lijekove Europske agencije za lijekove, koji je bio sustavno ispitan u ispitivanjima kancerogenosti.

Tumori štitnjače koji su zabilježeni u ispitivanju kancerogenosti na štakorima i hepatocelularni karcinom koji je zabilježen u ispitivanju kancerogenosti na miševima smatraju se za glodavce specifičnim negenotoksičnim odgovorom povezanim (u dugotrajnoj terapiji) s visokim dozama induktora jetrenih enzima. Smatra se da ova vrsta tumora nije značajna za ljude.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Dostupne su samo ograničene informacije o reproduktivnoj toksičnosti ekstrakta lista biljke *Ginkgo biloba*. Objavljeni podaci su kontradiktorni.

Dok starija ispitivanja na štakorima i kunićima te novije ispitivanje na miševima nisu ukazivala na postojanje teratogenih, embriotoksičnih ili drugih nepoželjnih reproduktivnih učinaka, drugo ispitivanje na miševima je pokazalo štetan učinak na plodnost i reprodukciju te izazivanje vaginalnog krvarenja. Također, ispitivanja s nespecificiranim ili različitim ekstraktima lista biljke *Ginkgo biloba* pokazala su utjecaj na razvoj fetusa (s ili bez toksičnosti za majku) dok su u ispitivanjima na pilećim embrijima zamijećena potkožna krvarenja, hipopigmentacija, inhibicija rasta i anoftalmija.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

Izuzeće od dostavljanja Procjene rizika koju lijek ima na okoliš je opravdano s obzirom da je lijek namijenjen za supstitucijsko liječenje te se ne očekuje da će primjena lijeka rezultirati povećanim rizikom za okoliš.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Djelatna tvar u lijeku *Ginkgo Forte* se nalazi u medicinskoj primjeni nekoliko desetljeća. Uzevši u obzir dostavljenu literaturu kao i HMPC monografiju EU koja sadrži temeljitu znanstvenu analizu dostupnih podataka o primjeni djelatne tvari sadržane u predmetnom lijeku, općenito se može zaključiti da uz opisanu primjenu i sigurnosna upozorenja navedena u informacijama o lijeku ne postoji značajan sigurnosni rizik vezan uz primjenu ovog lijeka.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Budući da se radi o djelatnoj tvari provjerene medicinske primjene, nisu provedena nova klinička ispitivanja s ovim lijekom. Klinička dokumentacija u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene sadrži podatke iz objavljene znanstvene literature, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

IV.2 Farmakokinetika

Dostavljeni su literaturni podaci o farmakokinetičkim svojstvima ekstrakta ginkovog lista. Farmakokinetička ispitivanja ekstrakta ginkovog lista nisu u potpunosti istražena s obzirom

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

da ekstrakt ginkovog lista sadrži mješavinu sastojaka od kojih su mnogi još nepoznati. Priloženi su podaci o farmakokinetici najvažnijih poznatih sastavnica. Literatura koja opisuje farmakokinetička svojstva ekstrakta koji čini djelatnu tvar lijeka ocijenjena je prilikom izrade HMPC monografije EU, u kojoj su ista i opisana.

IV.3 Farmakodinamika

Dostavljeni su literaturni podaci o farmakodinamičkim svojstvima ekstrakta ginkovog lista. Priloženi literaturni podaci koji se odnose na farmakodinamička svojstva su zadovoljavajući. Literatura koja opisuje farmakodinamička svojstva ekstrakta koji čini djelatnu tvar lijeka ocijenjena je prilikom izrade HMPC monografije EU, u kojoj su ista i opisana.

IV.4 Klinička djelotvornost

U svrhu dokaza djelotvornosti priloženi su literaturni podaci o provedenim kliničkim ispitivanjima s ekstraktom koji čini djelatnu tvar lijeka, što je u skladu sa zakonskom osnovom. Predložene indikacije i doziranje su u skladu s HMPC monografijom EU.

Djelotvornost lijeka može se smatrati dostatno potkrijepljenom.

IV.5 Klinička sigurnost

Dokaz sigurnosti primjene lijeka Ginkgo Forte temelji se na literaturnim podacima o kliničkim ispitivanjima u kojima je primijenjen ekstrakt istih karakteristika i predloženog doziranja kao što je ekstrakt sadržan u predmetnom lijeku, odnosno na podacima temeljito ocijenjenim u *Assessment report*-u prilikom izrade i revizije monografije EU za ginkgov list koji čine najnovija javno dostupna saznanja vezana uz djelatnu tvar lijeka.

S obzirom na navedeno sigurnost predmetnog lijeka je dostatno potkrijepljena.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (Risk Management Plan, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Ginkgo Forte tablete.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za

lijek Ginkgo 40 mg filmom obložene tablete, koje je prethodno ocijenjeno i prihvaćeno od strane HALMED-a.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Ginkgo Forte 120 mg filmom obložene tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene utvrđena na temelju dugotrajne medicinske primjene ginkovog suhog ekstrakta u Europskoj uniji, za što su dostavljeni literaturni podaci.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ginkgo Forte 120 mg filmom obložene tablete 14. studenog 2018. godine.