

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Bilobil intense 120 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži 120 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt, rafinirani i kvantificirani) iz *Ginkgo biloba* L., folium (ginkov list) (35-67 : 1), što odgovara:

- 26,4 do 32,4 mg flavonoida izraženih kao flavonski glikozidi,
- 3,36 do 4,08 mg ginkgolida A, B, C i
- 3,12 do 3,84 mg bilobalida.

Prvo ekstrakcijsko otapalo: aceton 60% *m/m*.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka tvrda kapsula sadrži 188,1 mg laktoze i 6 mg glukoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Smeđe kapsule. Kapsule sadrže svijetlo do tamno smeđi prah s vidljivim tamnijim česticama te mogućim grudicama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Bilobil intense je biljni lijek namijenjen za poboljšanje kognitivnih poremećaja (povezanih sa starenjem) te poboljšanje kvalitete života kod blagih oblika demencije u odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli i starije osobe*

Jedna kapsula od 120 mg dvaput dnevno ili dvije kapsule od 120 mg jednom dnevno.

Ukupna dnevna doza je 240 mg (dvije kapsule od 120 mg).

##### Trajanje liječenja

Liječenje traje najmanje 8 tjedana.

Ako nema poboljšanja simptoma nakon 3 mjeseca terapije ili ako dođe do pojačavanja patoloških simptoma, tada treba preispitati opravdanost daljnjeg nastavka liječenja.

##### *Pedijatrijska populacija*

Ne postoje relevantne indikacije za primjenu lijeka Bilobil intense u djece i adolescenata.

##### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule je potrebno progutati s tekućinom, neovisno o obrocima.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ekstrakt ginka ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Trudnoća (vidjeti dio 4.6.).

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ako se simptomi pogoršaju tijekom primjene lijeka, bolesnik mora kontaktirati liječnika ili ljekarnika.

Prije početka liječenja ovim lijekom, potrebno je jasno potvrditi da simptomi nisu posljedica bolesti koja zahtijeva specifično liječenje.

Ne postoje relevantne indikacije za primjenu lijeka Bilobil intense u djece i adolescenata.

U bolesnika s patološki povećanom sklonosti krvarenju (hemoragijska dijateza) te koji se istodobno liječe antikoagulantima i antitrombotičnim lijekovima, ovaj lijek se smije koristiti samo nakon savjetovanja s liječnikom.

Preparati koji sadrže ginkov list mogu povećati sklonost krvarenju; kao mjera opreza lijek se mora prestati uzimati 3 do 4 dana prije kirurškog zahvata.

U bolesnika koji boluju od epilepsije ne može se isključiti nastup daljnjih napadaja potaknut uzimanjem ginkovog lista.

Istodobna primjena ginkovog lista i efavirenza se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Bilobil intense sadrži laktozu i glukozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ako se lijek uzima istodobno s antikoagulantima (kao što su fenpropion i varfarin) ili antitrombotičnim lijekovima (kao što su klopidogrel, acetilsalicilna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi) to može utjecati na njihov učinak.

Dostupna ispitivanja s varfarinom ne ukazuju na postojanje interakcije između varfarina i ginkovog lista, ali se preporučuje odgovarajuće praćenje kada se započne njihovo uzimanje, kada se mijenja doza, kada se prestane s uzimanjem ili ako se promijeni lijek.

Ispitivanje interakcije s talinololom ukazuje na to da ginkov list može inhibirati P-glikoprotein na intestinalnoj razini. To može dovesti do povećane izloženosti lijekovima na koje izrazito utječe P-glikoprotein u crijevima, poput dabigatran eteksilata. Stoga se savjetuje oprez u slučaju kombinacije ginkovog lista i dabigatrana.

Jedno ispitivanje interakcije je pokazalo da ginkov list može povećati  $C_{max}$  nifedipina. U nekih osoba je opaženo povećanje za do 100% što je rezultiralo pojavom omaglice i jačih navala vrućine.

Istodobna primjena pripravaka ginkovog lista i efavirenza se ne preporučuje; koncentracije efavirenza u plazmi se mogu smanjiti zbog indukcije CYP3A4 (vidjeti također dio 4.4.).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ekstrakti ginkovog lista mogu narušiti sposobnost agregacije trombocita. Može biti povećana sklonost krvarenju. Ispitivanja na životinjama su nedostatna s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Primjena u trudnoći je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se metaboliti ginkovog lista u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/djecu. Zbog nedovoljnih podataka primjena za vrijeme dojenja se ne preporučuje.

##### Plodnost

Nisu provedena specifična ispitivanja procjene učinaka na plodnost s ginkovim listom u ljudi. U ispitivanju u ženki miša je zapažen učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno odgovarajuće ispitivanje na utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima.

Nije prijavljeno da ovaj lijek utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja i organskim sustavima:

Organski sustav	Učestalost		
	Vrlo često	Često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Zabilježeno je krvarenje u pojedinim organima (oko, nos, cerebralno i gastrointestinalno krvarenje)
Poremećaji imunološkog sustava			Mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti (alergijski šok)
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica	
Poremećaji probavnog sustava		Proljev, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Mogu se pojaviti alergijske kožne reakcije (eritem, edem, svrbež i osip)

Ako se jave nuspojave koje nisu ovdje navedene, potrebno je kontaktirati liječnika ili ljekarnika.

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Slučajevi predoziranja nisu prijavljeni.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, ostali lijekovi protiv demencije, ginkov list, ATK oznaka: N06DX02

##### Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja nije poznat. Farmakološki podaci u ljudi pokazuju povećanu EEG budnost u gerijatrijskih ispitanika, smanjenje viskoznosti krvi i poboljšanje cerebralne perfuzije određenih područja u zdravih muškaraca (u dobi od 60 do 70 godina) te smanjenje agregacije trombocita. Osim toga, prikazani su vazodilatacijski učinci na krvne žile podlaktice što dovodi do povećanog regionalnog protoka krvi.

#### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

##### Apsorpcija i distribucija

Nakon peroralne primjene (kao otopine) 120 mg ekstrakta *G. biloba*, izmjerena je srednja apsolutna bioraspoloživost u ljudi za terpeniski laktone ginkolid A (80%), ginkolid B (88%) i bilobalid (79%). Vršne koncentracije terpeniskih laktona u plazmi su bile u rasponu 16-22 ng/ml za ginkolid A, 8-10 ng/ml za ginkolid B i 27-54 ng/ml za bilobalid, kada se daju u obliku tableta.

##### Biotransformacija i eliminacija

Odgovarajući poluvijek ginkolida A odnosno B te bilobalida bio je 3-4, te 4-6 odnosno 2-3 sata. Za 120 mg ekstrakta ginkovog lista danog u obliku otopine, vršne koncentracije u plazmi su bile 25-33 ng/ml za ginkolid A, 9-17 ng/ml za ginkolid B i 19-35 ng/ml za bilobalid. Odgovarajući poluvijek za ginkolid A bio je 5 sati, za ginkolid B 9-11 sati i za bilobalid 3-4 sata.

#### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

##### *Kronična toksičnost*

Kronična toksičnost je ispitana peroralno kroz 6 mjeseci u štakora i pasa s dnevnim doziranjem od 20 i 100 mg/kg tjelesne mase (što odgovara faktoru sigurnosti do 3,3 u štakora i 11,6 u pasa), kao i s povećavajućim dozama od 300, 400 i 500 mg/kg tjelesne mase (u štakora) ili 300 i 400 mg/kg tjelesne mase (u pasa) (što odgovara faktoru sigurnosti do 16,8 u štakora i 46,3 u pasa). Rezultati su samo u pasa pokazali nisku toksičnost u skupini u kojoj je primjenjivana najviša doza.

##### *Reproduktivna toksičnost*

Dostupna je samo ograničena informacija o reproduktivnoj toksičnosti ekstrakta ginkovog lista. Objavljeni podaci su kontradiktorni. Dok starije ispitivanje na štakorima i kunićima i novije ispitivanje na miševima nije pokazalo teratogene, embriotoksične ili štetne reproduktivne učinke, drugo ispitivanje na miševima je pokazalo učinke na reproduktivne parametre kao što su plodnost i reproduktivna svojstva te izazivanje vaginalnog krvarenja. Također, ispitivanja s nespecifičnim ili neznatno različitim ekstraktima ginkovog lista ukazuju na učinke na fetalni razvoj (sa ili bez maternalne toksičnosti) ili uzrokuju supkutano krvarenje, hipopigmentaciju, inhibiciju rasta i anoftalmiju u pilećim embrijima. Odgovarajuća ispitivanja o utjecaju na reproduktivnu toksičnost ne postoje.

##### *Mutagenost, kancerogenost*

Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu dostupna za ekstrakt ginkovog lista. Provedena je serija ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti ekstrakta sličnog onome opisanom u monografiji za ginkov list koja su pokazala pozitivan rezultat za mutaciju gena u bakterija. Mikronukleus test na perifernim eritrocitima miša dao je negativni rezultat u mužjaka i dvosmislen rezultat u ženki.

Tumori štitnjače nađeni u ispitivanju kancerogenosti u štakora i hepatocelularni karcinom nađen u ispitivanju kancerogenosti u miša smatraju se za glodavce specifičnim negenotoksičnim odgovorom (u dugotrajnoj primjeni) povezanim s visokim dozama induktora jetrenih enzima. Ove vrste tumora se ne smatraju relevantnim za ljude. Ekstrakt nije izazvao mjerljive genotoksične učinke u miševa do 2000 mg/kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

talk

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule:

željezov oksid, crni (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

#### Pomoćna tvar u biljnom pripravku:

glukoza, tekuća, suha raspršina

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (PVC/PVDC folija i Al folija): 20 i 60 tvrdih kapsula, u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-450212908

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. rujna 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23. travnja 2021.