

1.3.1	Ginkgo leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 ga priporočamo za lajšanje simptomov:

- pri blagi do zmerni demenci vseh vrst (pri primarni degenerativni demenci, žilni demenci ali mešani obliki), in sicer za lajšanje pojava spomina in intelektualnih sposobnosti, nerazpoloženja, vrtoglavice, šumenja v ušesih, glavobola in motenj spanja,
- pri začetnih motnjah prekrvitve okončin, skupaj z ustrežno fizikalno terapijo, zlasti s treningi hoje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Blaga do zmerna demenca

Odrasli vzamejo 2-krat na dan po 1 kapsulo, najbolje zjutraj in zvečer.

Začetne motnje prekrvitve okončin

Odrasli vzamejo 1-krat na dan po 1 kapsulo, najbolje zjutraj.

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

Prvi znaki izboljšanja se ponavadi pokažejo po enem mesecu. Za trajnejši učinek priporočamo jemanje vsaj tri mesece, še posebno starejšim ljudem. Po treh mesecih naj se bolnik o nadaljevanju zdravljenja

1.3.1	Ginkgo leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

posvetuje z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pediatrična populacija

Na voljo ni podatkov za uporabo zdravila Bilobil pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let. Zato se zdravila Bilobil ne sme uporabljati za to starostno skupino.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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 pojavi preobčutljivost, mora bolnik prenehati jemati kapsule.

Pediatrična populacija

Na voljo ni podatkov za uporabo zdravila Bilobil pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let. Zato se zdravila Bilobil ne sme uporabljati za to starostno skupino.

Pred operacijo mora bolnik zdravniku povedati, da jemlje zdravilo Bilobil.

Pri bolezensko povečani nagnjenosti h krvavitvam (hemoragična diateza) in tudi pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki preprečujejo strjevanje krvi, se je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bilobil posvetovati z zdravnikom.

Bolnik, ki se zdravi z zdravili za zniževanje krvnega sladkorja in za zniževanje krvnega tlaka, se mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bilobil posvetovati z zdravnikom.

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

Ne priporočamo sočasne uporabe zdravila Bilobil in naslednjih zdravil:

- **Zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi (npr. kumarinski antikoagulant, acetilsalicilna kislina in druga nesteroidna protivnetna zdravila).** Ob sočasnem jemanju zdravila Bilobil in teh zdravil se zaradi podaljšanja časa strjevanja krvi lahko poveča možnost krvavitve.
- **Zdravila za zdravljenje infekcije z virusom HIV (efavirenz),** ker lahko ekstrakt ginka zaradi indukcije encima CYP3A4 zniža koncentracijo efavirenza v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju zdravila Bilobil in naslednjih zdravil:

- **Antiepileptiki (npr. valproat, fenitoin).** Ob sočasnem jemanju zdravila Bilobil in antiepileptičnih zdravil se lahko zniža prag konvulzij in se povečajo možnosti za epileptični napad. Ekstrakt ginka je v poskusu *in vitro* značilno povečal metabolizem antiepileptikov, ki se presnavljajo prek encima CYP2C9. Pri sočasnem jemanju zdravila Bilobil in teh zdravil je zato potrebna previdnost.
- **Zdravila, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokroma P₄₅₀.** Glede na izsledke študij o interakcijah ekstrakta ginka z encimskim sistemom citokroma P₄₅₀ (možna inhibicija

1.3.1	Ginkgo leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

oziroma indukcija nekaterih izoencimov) ni mogoče povsem izključiti interakcij ekstrakta ginka z drugimi zdravili, ki se presnavljajo prek tega sistema.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatkov o uporabi suhega ekstrakta lista ginka pri nosečnicah in doječih materah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker ni dovolj podatkov o varnosti zdravila med nosečnostjo in dojenjem, uporabo v teh obdobjih odsvetujemo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni znano, da bi zdravilo Bilobil vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije na koži (srbenje, rdečina, oteklina)
Bolezni živčevja	glavobol
Žilne bolezni	krvavitev v prebavilih* možganska krvavitev* očesna krvavitev*
Bolezni prebavil	gastrointestinalne težave

* Povečana verjetnost neželenega učinka ob sočasnem jemanju zdravil, ki preprečujejo strjevanje krvi

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba z zdravljenjem prenehati.

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

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

1.3.1	Ginkgo leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja ni poročil.

Zastrupitve s kvantificiranim ekstraktom ginka pri človeku do danes niso poznane. Možna je zastrupitev zaradi zaužitja velikih količin semen ginka ali neustrezno prečiščenih ekstraktov ginka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Kapsule vsebujejo kvantificirani suhi ekstrakt lista ginka (*Ginkgo biloba* L.). Učinkovitost ekstrakta lista ginka, kakršnega vsebuje zdravilo Bilobil, je bila dokazana v randomiziranih kliničnih študijah na bolnikih z demenco in s periferno arterijsko boleznijo.

Čeprav izsledki vseh študij niso popolnoma pozitivni in skladni, večina študij kaže, da ekstrakt ginka lahko pomaga pri lajšanju simptomov blage do zmerne demence vseh vrst ter pri začetnih motnjah prekrvitve okončin.

Glavni aktivni markerji ekstrakta lista ginka so flavonski glikozidi in terpeni (ginkolidi in bilobalid). V poskusih *in vitro* so dokazali preprečevanje nastanka travmatskega in toksičnega možganskega edema, inaktiviranje toksičnih kisikovih radikalov (flavonoidi) in zaviranje PAF.

V poskusih na živalih so dokazali povečanje tolerance za hipoksijo, preprečevanje s starostjo pogojenega zmanjšanja števila holinergičnih receptorjev in adrenergičnih receptorjev alfa 2, nevroprotektivno delovanje (bilobalid in deloma ginkolidi), izboljšanje prekrvitve, posebno mikrocirkulacije, in inaktiviranje toksičnih kisikovih radikalov (flavonoidi), izboljšanje reoloških lastnosti krvi ter preprečevanje nastanka travmatskega in toksičnega možganskega edema.

Pri ljudeh so dokazali izboljšanje prekrvitve, zlasti mikrocirkulacije, izboljšanje reoloških lastnosti krvi in antioksidativno delovanje.

Blaga do zmerna demenca (primarna degenerativna demenca, žilna demenca ali mešana oblika obeh)

V več randomiziranih dvojno slepih študijah na bolnikih z demenco ali cerebralno insuficienco so po uporabi ekstrakta ginka ugotovili izboljšanje kognitivnih sposobnosti, zlasti spomina in koncentracije. V multicentrični študiji na 400 bolnikih z Alzheimerjevo demenco ali žilno demenco so po 22 tednih zdravljenja z 240 mg ekstrakta ginka na dan ugotovili, da se statistično značilno izboljšajo kognitivni in nekognitivni simptomi demence. Poleg značilnega izboljšanja rezultatov pri kratkem kognitivnem testu (Syndrom Kurztest, SKT) so dokazali, da je v primerjavi s placebom prišlo do značilnega izboljšanja nevropsihiatričnih simptomov demence in zmožnosti za opravljanje dnevnih aktivnosti.

Motnje v prekrvitvi okončin

Učinkovitost ekstrakta ginka pri začetnih motnjah prekrvitve okončin je bila potrjena v devetih dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah na bolnikih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo v fazi II po Fountainu. Ekstrakt ginka je izboljšal simptomatiko pri intermitentni klavdikaciji, kar se kaže v podaljšanju prehojene razdalje brez bolečin na standardni tekalni stezi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije z ekstraktom lista ginka so težavne zaradi njegove kompleksne sestave.

Za ginkoflavonglikozide so ugotovili, da se pri človeku absorbirajo v tankem črevesu. Največja koncentracija je bila dosežena po 2 urah, biološka razpolovna doba je bila od 2 do 4 ure, po 24 urah se je izločila celotna količina.

Po zaužitju 120 mg ekstrakta lista ginka je bila biološka uporabnost ginkolida A 80-odstotna,

1.3.1	Ginkgo leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ginkolida B 88-odstotna in bilobalida 79-odstotna. Razpolovna doba izločanja je bila približno 9,5 do 10,6 ure za ginkolid B ter 3,2 do 4,5 ure za ginkolid A in bilobalid.

Raziskava s C₁₄ označenim ekstraktom lista ginka na podganah je po peroralnem jemanju pokazala 60-odstotno absorpcijo. Prva najvišja raven v krvi je bila dosežena po eni uri in pol, druga pa po 12 urah, kar kaže na enterohepatično kroženje. Biološka razpolovna doba je bila okrog štiri ure in pol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Celovitih nekliničnih podatkov o varnosti ni na voljo.

Akutna toksičnost kvantificiranega ekstrakta lista ginka je zelo majhna. Vrednost LD₅₀ po peroralnem dajanju je večja od 5000 mg/kg pri miših in podganah; po intraperitonealnem dajanju je 1900 mg/kg pri miših in 2100 mg/kg pri podganah. Po intravenskem dajanju je bila vrednost LD₅₀ pri obeh živalskih vrstah 1100 mg/kg. V poskusu akutne toksičnosti na miših ni bilo znakov toksičnega delovanja.

Standardizirani ekstrakt je tudi po večkratnem dajanju pokazal majhno toksičnost. Pri podganah je kronično dajanje zmanjšalo porabo glukoze v različnih možganskih strukturah in izločanje kortikosterona.

Standardizirani ekstrakt lista ginka ni toksično učinkoval na reprodukcijo pri živalih. V poskusu *in vitro* na oocitih hrčkov so opazili zmanjšano penetracijo spermijev.

Z Amesovim testom niso ugotovili mutagenega delovanja.

Opravljeni testi kancerogenosti so pokazali, da standardizirani ekstrakt lista ginka ni kancerogen.

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

1.3.1	Ginkgo leaf dry extract
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

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/98/01739/005-006

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

12. 10. 2020