

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GINGIUM 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg suhega kvantificiranega ekstrakta lista ginka (*Ginkgo biloba* L., *folium*) (35–67 : 1), kar ustreza:

- 17,6 do 21,6 mg flavonoidov, izraženih kot flavonoidni glikozidi,
- 2,24 do 2,72 mg ginkolidov A, B in C in
- 2,08 mg do 2,56 mg bilobalida.

Prvo ekstrakcijsko topilo: 60 odstotni (m/m) aceton.

Ekstrakt vsebuje manj kot 5 ppm ginkolnih kislin.

Pomožne snovi: laktoza monohidrat, glukoza. 1 filmsko obložena tableta vsebuje 230, 4 mg laktoze in 4 mg glukoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Oker do oker-rjave barve lisasta gladka ovalna filmsko obložena tableta z zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Filmsko obložene tablete Gingium so zdravilo rastlinskega izvora, ki ga priporočamo za lajšanje simptomov:

- pri blagih do zmernih demencah vseh vrst (pri primarni degenerativni demenci, vaskularni demenci ali mešani obliki obeh), in sicer za lajšanje pojemanja spomina in intelektualnih sposobnosti, nerazpoloženja, vrtoglavice, šumenja v ušesih, glavobola in motenj spanja;
- pri začetnih motnjah prekrvitve okončin (s simptomi kot so občutek hladnosti, občasne krčevite bolečine v mišicah, šepanje med hojo). Hkrati priporočamo ustrezen trening mišic nog (npr. trening hoje).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki, starejši od 18 let

Blage do zmerne demence vseh vrst:

Po 1 tableto 3-krat na dan (zjutraj, opoldne in zvečer).

Za lajšanje simptomov blage do zmerne demence vseh vrst se zdravilo jemlje vsaj 8 tednov.

Začetne motnje prekrvitve okončin:

2-krat na dan po 1 tableto (zjutraj in zvečer).

Za lajšanje motenj prekrvitev okončin se mora zdravilo jemati vsaj 6 tednov.

Po treh mesecih jemanja zdravila se mora bolnik posvetovati z zdravnikom, ki presodi, če je zdravljenje smiselno nadaljevati.

Način uporabe

Tableto se pogoltne z zadostno količino tekočine (najbolje z vodo). Priporočenega odmerka se ne sme preseči. Zdravilo Gingium se lahko jemlje neodvisno od obrokov hrane.

Izkušenj pri otrocih ni (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ginko ali katero koli pomožno snov zdravila Gingium.
Nosečnost.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če je vzrok bolnikovih težav druga bolezen, jo je potrebno ustrezno zdraviti in ne le lajšati znakov bolezni.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam (hemoragična diateza) in pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki preprečujejo strjevanje krvi. Ti bolniki lahko jemljejo zdravilo le po posvetu z zdravnikom.

V strokovni literaturi so opisani posamezni primeri, na osnovi katerih ni mogoče povsem izključiti možnosti, da je jemanje ekstrakta ginka povzročilo dodatne epileptične napade. To naj bi bilo povezano z 4-0-metilpiridoksinom. Zato je pri bolnikih z epilepsijo potrebna previdnost.

Zdravila z ginkom zvečajo možnost krvavitev, zato jih pred načrtovanimi kirurškimi posegi in neposredno po njih bolnik ne sme jemati.

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

Otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, zdravila Gingium ne priporočamo, ker ni na voljo zadostnih študij.

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

Zdravilo Gingium vsebuje laktozo in glukozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ginko lahko zveča učinek **zdravil, ki preprečujejo strjevanje krvi** (npr. fenprokumon, varfarin, klopidogrel, acetilsalicilna kislina ali druga nesteroidna protivnetna zdravila). Ob

sočasnem jemanju zdravila Gingium in teh zdravil se zaradi podaljšanja časa strjevanja krvi lahko poveča možnost krvavitve.

Glede na izsledke študij interakcij ginka s citokrom P₄₅₀ encimskim sistemom ni mogoče povsem izključiti vpliva ekstrakta ginka na zdravila, ki se presnavljajo preko tega sistema, predvsem preko podvrst 3A4, 1A2 in 2C19 (npr. nekateri antiepileptiki, antipsihotiki in antidepresivi). Posledično zaradi vpliva ekstrakta ginka na mikrosomalne jetrne encime lahko pride do povečane presnove **antiepileptikov** in posledično do znižanja njihovih koncentracij v krvi. To lahko zmanjša prag konvulzij in poveča možnosti za epileptični napad, zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju zdravila Gingium z antiepileptičnimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

V posameznih primerih so ugotovili, da ginko poveča tveganje za krvavitve, zato se to zdravilo ne sme jemati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Podatkov o vplivu zdravila na plodnost pri ljudeh ni.

Ker ni dovolj podatkov o varnosti zdravila med dojenjem, uporabe v tem obdobju ne priporočamo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni podatkov o vplivu zdravila Gingium na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostnost pojavljanja po posameznih organskih sistemih. V razvrstitvah po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki so glede na pogostnost pojavljanja opredeljeni na naslednji način:

Zelo pogosti	≥ 1/10 bolnikov
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10 bolnikov
Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100 bolnikov
Redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000 bolnikov
Zelo redki	< 1/10.000 bolnikov, vključno z neznanom pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redko: krvavitve (možganske krvavitve, krvavitve v prebavilih, očesne krvavitve), predvsem ob sočasnem jemanju zdravil, ki preprečujejo strjevanje krvi (npr. kumarinski antikoagulant, acetilsalicilna kislina ali druga nesteroidna protivnetna zdravila).

Bolezni živčevja

Zelo redko: glavobol, vrtoglavica, omotica ali poslabšanje že obstoječe omotice ali vrtoglavice.

Bolezni prebavil

Zelo redko: blage prebavne težave.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redko: alergijske kožne reakcije (rdečina, oteklina, srbenje).

Neznana pogostnost: huda alergijska reakcija (alergijski šok) pri preobčutljivih bolnikih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi prevelikega odmerjanja zdravila se lahko pogosteje pojavijo neželeni učinki, opisani v poglavju 4.8. *Neželeni učinki*. Specifični protistrup ni znan. Zdravljenje naj poteka glede na klinično sliko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje demence
Oznaka ATC: N06DX02

Filmsko obložene tablete vsebujejo kvantificirani ekstrakt lista ginka (*Ginkgo biloba* L.). Glavne učinkovine ekstrakta ginka so flavonski glikozidi in terpeni (ginkolidi in bilobalid), ki širijo žile, preprečujejo zlepljanje krvnih ploščic in zmanjšujejo viskoznost krvi.

Z *in vitro* poskusi so dokazali inaktiviranje škodljivih kisikovih radikalov s flavonoidi in zaviranje trombocite aktivirajočega faktorja (PAF) z ginkolidi.

V poskusih na živalih so dokazali zvečanje tolerance za hipoksijo, predvsem možganskega tkiva, preprečevanje nastanka možganskega edema, nastalega po poškodbi ali zastrupitvi, in pospešitev njegove regresije, pojemanje retinalnega edema in retinalnih celičnih lezij, preprečevanje s starostjo pogojenega zmanjšanja muskarinskih holinoreceptorjev in alfa₂-adrenoreceptorjev kot tudi pospešitev privzema holina v hipokampusu, izboljšanje prekrvitve, posebno na področju mikrocirkulacije, izboljšanje pretočnih lastnosti krvi ter nevroprotektivno delovanje ginkolida A in B ter bilobalida.

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

Učinkovitost ekstrakta ginka je bila dokazana v več randomiziranih, kontroliranih študijah. Čeprav rezultati 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 prekrvavitve okončin.

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

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani 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 desetih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah na bolnikih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo v fazi II po Fontainu. Ekstrakt ginka je izboljšal simptomatiko pri intermitentni klavdikaciji, kar se kaže v podaljšanju prehojene razdalje brez bolečin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri ljudeh so s pomočjo farmakoelektroencefalografije (farmako-EEG) na osnovi možganske električne aktivnosti, ki je bila odvisna od odmerka, dokazali biološko uporabnost ekstrakta ginka v možganih.

Po peroralnem dajanju 80 mg ekstrakta ginka v tekoči farmacevtski obliki je bila absolutna biološka uporabnost 98 % za ginkolid A, 79 % za ginkolid B in 72 % za bilobalid.

Največje plazemske koncentracije so bile 15 ng/ml (pri ginkolidu A), 4 ng/ml (pri ginkolidu B) in približno 12 ng/ml (pri bilobalidu). Biološke razpolovne dobe so bile 3,9 ure (pri ginkolidu A), 7 ur (pri ginkolidu B) in 3,2 uri (pri bilobalidu).

Vezava na plazemske beljakovine (človeška kri) je bila 43 % pri ginkolidu A, 47 % pri ginkolidu B in 67 % pri bilobalidu.

Raziskava s C^{14} radioaktivno označenim ekstraktom ginka na podganah je po peroralnem dajanju pokazala 60 % absorpcijo. Prva najvišja raven v plazmi je bila dosežna po eni uri in pol, drugi pa po 12 urah, kar kaže na enterohepatično kroženje. Biološka razpolovna doba je bila štiri ure in pol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na voljo ni celovitih nekliničnih podatkov o varnosti.

Akutna toksičnost standardiziranega ekstrakta lista ginka je zelo majhna. Vrednost LD_{50} pri miših je po peroralnem dajanju 7700 mg/kg, po intraperitonealnem dajanju 1900 mg/kg in po intravenskem dajanju 1100 mg/kg. Pri podganah znaša vrednost LD_{50} 2100 mg/kg po intraperitonealnem dajanju in 1100 mg/kg po intravenskem.

Kronično dajanje velikih odmerkov standardiziranega ekstrakta lista ginka podganam in psom ni povzročilo poškodb organov ali zmanjšanja ledvične in jetrne funkcije. Prav tako ni prišlo do biokemičnih, hematoloških ali histoloških abnormalnosti. Pri odmerku 100 mg/kg so pri psih po 60 dneh dajanja opazili blago in prehodno dilatacijo kranialnih žil, ki se je pri odmerku 400 mg/kg okrepila.

In vitro poskusi na oocitih hrčkov so pokazali, da visoke koncentracije ekstrakta listov ginka povzročijo zmanjšano penetracijo spermijev. V *in vivo* poskusih na švicarskih albino miših pa niso ugotovili vpliva ekstrakta ginka na gibljivost, število in morfologijo spermijev.

Amesov test in drugi opravljeni genotoksični testi niso pokazali genotoksičnih in mutagenih učinkov ekstrakta ginka.

V poskusih na miših in podganah niso ugotovili kancerogenega delovanja.

V opravljenih študijah pri živalih ekstrakt listov ginka ni pokazal teratogenega ali embriotoksičnega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza (E460),
koruzni škrob,
natrijev karboksimetilni škrob (vrsta A),
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),
magnezijev stearat (E572).

Filmska obloga:

laktoza monohidrat,
hipromeloza (E464),
makrogol 4000,

titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172).

Pomožna snov v rastlinskem pripravku:
glukoza.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatli s 30 (3 x 10) in 60 (6 x 10) filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz polipropilenske in aluminijaste folije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

5363-II-042/12 (30 filmsko obloženih tablet)

5363-II-043/12 (60 filmsko obloženih tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

9. 9. 2011(30 filmsko obloženih tablet)

30. 3. 2012 (60 filmsko obloženih tablet)

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 7. 2014