SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bilobil®, 120 mg, kapsule, tvrde
INN: ginko (*Ginkgo biloba*), suvi ekstrakt lista

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 120 mg suvog ekstrakta lista ginka (*Ginkgo biloba*) (35 - 67:1), rastvarač za ekstrakciju: aceton 60% m/m, prečišćen, kvantifikovan (sadrži: 26,4 – 32,4 mg flavonoida, izraženih kao flavonski glikozidi i 6,0 – 8,4 mg terpenskih laktona, od čega 3,36 – 4,08 mg ginkolida A, B, C i 3,12 – 3,84 mg bilobalida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 198 mg laktoza, monohidrata i 6 mg glukoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
Smeđe kapsule. Kapsule sadrže prašak svetle do tamnosmeđe boje sa vidljivim tamnijim česticama i mogućim grudvicama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Bilobil je biljni lek za poboljšanje kognitivnih poremećaja (povezanih sa godinama života) i kvaliteta života kod blagih oblika demencije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Odrasli i starije osobe
Pojedinačna doza je 120 mg dva puta dnevno ili 240 mg jednom dnevno (što iznosi 1 kapsula od 120 mg dva puta dnevno, odnosno 2 kapsule od 120 mg jednom dnevno).
Ukupna dnevna doza je najviše 240 mg (2 kapsule od 120 mg).

Trajanje lečenja
Lečenje treba da traje najmanje 8 nedelja.
Ako nema simptomatskog poboljšanja nakon tri meseca ili ako se patološki simptomi intenziviraju, lekar treba da proveri da li je nastavak lečenja još uvek opravdan.

Pedijatrijska populacija
Ne postoje relevantne indikacije za primenu kod dece i adolescenata.

Način primene
Za oralnu upotrebu.

Kapsule je potrebno progutati bez žvakanja uz dovoljno tečnosti (preporučljivo uz čašu vode). Kapsule se mogu uzimati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Trudnoća (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka terapije lekom Bilobil, mora se ustanoviti da simptomi koji su se javili nisu posledica neke druge bolesti koja zahteva posebno lečenje.

Ukoliko se simptomi pogoršaju tokom upotrebe leka, potrebno je da pacijent konsultuje lekara ili farmaceuta.

Pacijenti koji imaju patološki povećanu sklonost ka krvarenju (hemoragijska dijateza), kao i oni pacijenti koji su istovremeno na terapiji antikoagulansima i antitromboticima, ovaj lek treba da koriste samo nakon konsultacije sa lekarom.

Lekovi koji sadrže ginko mogu povećati sklonost ka krvarenju i preventivno treba prekinuti terapiju 3 - 4 dana pre hirurške intervencije.

Kod pacijenata sa epilepsijom, ne može se isključiti nastupanje epileptičnih napada podstaknuto uzimanjem preparata ginka.

Ne preporučuje se istovremena primena lekova koji sadrže ginko i efavirenza (videti odeljak 4.5).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Bilobil sadrži laktozu i glukozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena ovog leka sa antikoagulansima (kao što su fenprokumon i varfarin) ili antiagregacijskim lekovima (kao što su klopidogrel, acetilsalicilna kiselina i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi) može uticati na njihovo dejstvo.

Dostupna ispitivanja sa varfarinom ne pokazuju postojanje interakcije između varfarina i lekova koji sadrže *G. biloba*, ali se preporučuje odgovarajuće praćenje kada se započinje njihovo uzimanje, kada se menja doza *G. biloba*, kada se prestaje sa uzimanjem *G. biloba* ili ako se promeni lek.

Ispitivanja interakcije sa talinololom pokazuju da *G. biloba* može da inhibira P-glikoprotein na nivou creva. Ovo može da dovede do povećane izloženosti lekovima na koje P-glikoprotein u crevima značajno utiče, kao što je dabigatraneteksilat. Savetuje se oprez ako se *G. biloba* kombinuje sa dabigatranom.

Jedno ispitivanje interakcije je pokazalo da se C_{max} nifedipina može povećati pod uticajem *G. biloba*. Kod nekih osoba, uočeno povećanje do 100% je dovelo do vrtoglavice i porasta jačih naleta vrućine.

Istovremena primena lekova koji sadrže *G. biloba* sa efavirenzom se ne preporučuje, koncentracije efavirenza u plazmi mogu da se smanje zbog indukcije CYP3A4 (videti takođe odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

<u>Trudnoća</u>

Ekstrakt *G. biloba* može narušiti sposobnost agregacije trombocita. Može biti povećana sklonost ka krvarenju. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna u odnosu na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Upotreba leka u trudnoći je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Dojenje
Nije poznato da li se metaboliti *G. biloba* izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče.

Zbog nedovoljnih podataka, upotreba leka za vreme dojenja se ne preporučuje.

Plodnost
Nisu sprovedena specifična ispitivanja procene uticaja na plodnost sa ekstraktom lista *G. biloba* kod ljudi. U ispitivanjima na ženkama miševa uočen je uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena odgovarajuća ispitivanja uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije sa suvim ekstraktima lista ginka (*Ginkgo biloba*) razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:
- veoma često (≥ 1/10),
- često (≥ 1/100 do < 1/10),
- povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100),
- retko (≥ 1/10000 do < 1/1000),
- veoma retko (< 1/10000),
- nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava u okviru pojedinih klasa sistema organa:

Poremećaji krvi i limfnog sistema
- nepoznata učestalost: prijavljeno je krvarenje iz pojedinih organa (oka, nosa, cerebralne i gastrointestinalne hemoragije).

Poremećaji imunskog sistema
- nepoznata učestalost: mogu se javiti reakcije preosetljivosti (alergijski šok).

Poremećaji nervnog sistema
- veoma često: glavobolja.
- često: vrtoglavica.

Gastrointestinalni poremećaji
- često: proliv, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
- nepoznata učestalost: mogu se javiti alergijske reakcije na koži (eritem, edem, svrab i osip).

Ukoliko dođe do pojave drugih neželjenih reakcija koje nisu navedene u tekstu iznad, treba konsultovati lekara ili farmaceuta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psihoanaleptici, ostali lekovi za terapiju demencije

ATC šifra: N06DX02

Mehanizam dejstva
Tačan mehanizam dejstva leka nije poznat.
Farmakološki podaci kod ljudi pokazuju povećanu EEG budnost kod gerijatrijskih ispitanika, smanjenje viskoznosti krvi i poboljšanje cerebralne perfuzije određenih područja kod zdravih muškaraca (uzrasta od 60 do 70 godina), kao i smanjenje agregacije trombocita. Osim toga, prikazana su vazodilatatorna dejstva na krvne sudove podlaktice što dovodi do povećanog regionalnog protoka krvi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene (kao rastvora) 120 mg ekstrakta *G. biloba*, prikazana je srednja apsolutna bioraspoloživost kod ljudi za terpenske laktone ginkolid A (80%), ginkolid B (88%) i bilobalid (79%). Najveće koncentracije terpenskih laktona u plazmi su bile u rasponu 16-22 nanograma/mL za ginkolid A, 8-10 nanograma/mL za ginkolid B i 27-54 nanograma/mL za bilobalid, kada se daju u obliku tableta. Odgovarajuće poluvreme eliminacije ginkolida A odnosno B, kao i bilobalida bilo je 3-4, 4-6 odnosno 2-3 sata. Za 120 mg ekstrakta *G. biloba* datog u obliku rastvora, najveće koncentracije u plazmi su bile 25-33 nanograma/mL za ginkolid A, 9-17 nanograma/mL za ginkolid B i 19-35 nanograma/mL za bilobalid. Odgovarajuće poluvreme eliminacije za ginkolid A je bilo 5 sati, za ginkolid B 9-11 sati i za bilobalid 3-4 sata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Hronična toksičnost
Hronična toksičnost je ispitana oralno tokom 6 meseci kod pacova i pasa sa dnevnim doziranjem od 20 i 100 mg/kg telesne mase (što odgovara faktoru bezbednosti do 3,3 kod pacova i 11,6 kod pasa), kao i sa povećavajućim dozama od 300, 400 i 500 mg/kg telesne mase (kod pacova) ili 300 i 400 mg/kg telesne mase (kod pasa) (što odgovara faktoru bezbednosti do 16,8 kod pacova i 46,3 kod pasa). Rezultati su samo kod pasa pokazali nisku toksičnost u grupi u kojoj je primenjivana najveća doza.

Reproduktivna toksičnost
Dostupna je samo ograničena informacija o reproduktivnoj toksičnosti suvog ekstrakta *Ginkgo biloba*. Objavljeni podaci su kontradiktorni. Dok starije ispitivanje na pacovima i kunićima i novije ispitivanje na miševima nije pokazalo teratogena, embriotoksična ili štetna reproduktivna dejstva, drugo ispitivanje na miševima je pokazalo uticaje na reproduktivne parametre kao što su plodnost i reproduktivna svojstva, kao i izazivanje vaginalnog krvarenja. Takođe, ispitivanja sa nespecifičnim ili neznatno različitim ekstraktima lista ginka ukazuju na dejstvo na fetalni razvoj (sa ili bez maternalne toksičnosti) ili uzrokuju supkutano krvarenje, hipopigmentaciju, inhibiciju rasta i anoftalmiju u pilećim embrionima.
Odgovarajuća ispitivanja o uticaju na reproduktivnu toksičnost ne postoje.

Mutagenost, karcinogenost
Ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti nisu dostupna za suvi ekstrakt *Ginkgo biloba*.
Sprovedena je serija ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti ekstrakta sličnog onome opisanom u monografiji. Rezultat je pozitivan za mutaciju gena kod bakterija. Mikronukleus test na perifernim eritrocitima miša dao je negativni rezultat kod mužjaka i dvosmislen rezultat kod ženki.
Tumori štitaste žlezde nađeni u ispitivanju karcinogenosti kod pacova i hepatocelularni karcinom nađen u ispitivanju karcinogenosti kod miševa smatraju se za specifičan negenotoksični odgovor kod glodara (u dugotrajnoj primeni) povezan sa velikim dozama induktora enzima jetre. Ove vrste tumora se ne smatraju značajnim za ljude. Ekstrakt nije izazvao merljiva genotoksična dejstva kod miševa do 2000 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćna supstanca u ekstraktu:
glukoza, tečna sušena raspršivanjem

Sadržaj kapsule:
laktoza, monohidrat
skrob, kukuruzni
talk
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat

Omotač kapsule:
telo:
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)
titan-dioksid (E171)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
želatin

kapa:
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
titan-dioksid (E171)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
želatin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Bilobil, kapsule, tvrde, 20 x (120mg)
Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PVDC/Al) sa 10 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 20 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Bilobil, kapsule, tvrde, 60 x (120mg)
Unutrašnje pakovanje leka je blister (PVC/PVDC/Al) sa 10 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 60 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:
Bilobil, kapsule, tvrde, 20 x (120mg): 515-01-04775-21-001
Bilobil, kapsule, tvrde, 60 x (120mg): 515-01-04776-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.10.2011.
Datum poslednje obnove dozvole: 04.11.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2022.