

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bio-Biloba, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg hõlmikpuu (*Ginkgo biloba*) lehtede rafineeritud ja kvantifitseeritud kuivekstrakti, mis vastab:
22-27 mg flavonoididele flavoonglükosiididena
2,8-3,4 mg ginkoliididele A, B ja C
2,6-3,2 mg bilobaliididele.

Esmane ekstraheerimislahusti: atsetoon 60-65%.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargune, kaksikkumer, valge, õhukese polümeerikattega tablett (12 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ajutegevuse funktsionaalsete häirete korral eakatel isikutel. Täiendava ravimina jäsemete arteriaalse verevarustuse häirete korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud: 100...200 mg (1...2 tabletti) päevas.

Lapsed

Ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 12 aastat seoses piisavate ohutus- ja efektiivsusandmete puudumisega.

Kasutamise kestus

Ravi peab kestma vähemalt 8 nädalat.

Kui sümptomid ei ole paranenud pärast 3 kuud või kui sümptomid süvenevad, peab arst hindama, kas ravi jätkamine on põhjendatud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid neelata alla tervelt piisava koguse vedelikuga.

Tablette tuleb võtta söögi ajal või pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus hõlmikpuu ekstrakti või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendid, kellel on kalduvus spontaanseks verejooksuks (hemorraagiline diatees) ja kes võtavad verehüübimist pärssivaid ravimeid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid, peavad enne hõlmikpuu ekstrakti võtmist konsulteerima arstiga. Nendel patsientidel tuleb hõlmikpuu ekstrakti kasutamise ajal hüübimisnäitajaid perioodiliselt kontrollida, seda eriti hõlmikpuu ekstraktiga ravi alguses ja lõpus.

Ravi hõlmikpuu ekstraktiga võib suurendada verejooksu tekke võimalust, mistõttu ei tohi seda ravimit võtta 3-4 päeva enne operatsiooni.

Patsiendid, kellel esineb hõlmikpuu ekstrakti kasutamise ajal spontaanne verejooks, peavad kasutamise lõpetama ja konsulteerima arstiga.

Ettevaatus on vajalik antiepileptiliste ravimitega. Hõlmikpuu ekstrakt võib vähendada antiepileptilise ravimi toimet või alandada krambiläve (vt lõik 4.5).

Hõlmikpuu ekstrakti ja tsüklosporiini vaheline koostoime ei ole kindlaks tehtud, mistõttu on vajalik ettevaatus siirdatud elundiga patsientide puhul, kes kasutavad tsüklosporiini.

Samaaegne hõlmikpuu ekstrakti sisaldavate ravimite ja efavirensi kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Puuduvad andmed hõlmikpuu ekstrakti toime kohta maksa- või neerufunktsiooni häire või mõne muu haiguse korral.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Hõlmikpuu ekstrakt metaboliseeritakse tsütokroom P450 isoensüümide (põhiliselt CYP3A4 ja CYP2 isoensüümide) poolt ning transporditakse P-glükoproteiini abil. Seetõttu on võimalik koostoime ravimitega, mis on nende ensüümide substraatideks.

Ravimid, mida metaboliseeritakse selle süsteemi kaudu, võivad mõjutada hõlmikpuu ekstrakti kliirensit metabolisme ja/või transportensüümidega konkureerimise või indutseerimise tõttu.

Antiepileptilised ravimid

Hõlmikpuu ekstrakt võib suurendada fenütoiini metabolismi, mis võib põhjustada subterapeutilise taseme või antagoniseerida fenütoiini antiepileptilist toimet vähendades sünapsites GABA kontsentratsiooni. Hõlmikpuu ekstrakti kasutamise ajal on soovitatav regulaarne vere fenütoiinisalduse kontroll.

Suukaudsed antikoagulandid

Hõlmikpuu ekstrakt võib tugevdada suukaudsete antikoagulantide toimet. Uuringutes varfariiniga ei leitud koostoimet hõlmikpuu ekstraktiga, siiski tuleb antikoagulantravil olevate patsientide hüübimisnäitajaid kontrollida hõlmikpuu ekstraktiga ravi alustamisel, lõpetamisel või annuse muutmisel.

MSPVA-d

Samaaegsel kasutamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape) võib hõlmikpuu ekstrakt suurendada verejooksu tekkeriski.

Trombotsüütide inhibiitorid

Hõlmikpuu ekstrakt võib pärssida soolestikus P-glükoproteiini. See võib suurendada ekspositsiooni ravimitele, mida P-glükoproteiin soolestikus transpordib, nagu dabigatraaneteksilaat. Samaaegsel hõlmikpuu ekstrakti ja dabigatraani kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Kaltsiumi antagonistid

Koostoime uuringus nifedipiiniga leiti, et hõlmikpuu ekstrakt ei mõjutanud üldiselt nifedipiini farmakokineetikat tervetel vabatahtlikel, kuid mõnedel isikutel suurenes nifedipiini C_{max} kuni 100%, mille tulemuseks oli pearinglus ja tõsisemad kuumahood.

Beeta-adrenoblokaatorid

Koostoime uuring talinolooliga näitas, et hõlmikpuu ekstrakt võib pärssida P-glükoproteiini soolestiku rakkudesse. See võib põhjustada suurenenud ekspositsiooni talinoloolile.

Statiinid

Hõlmikpuu ekstrakt vähendas atorvastatiini AUC-d ja C_{max}-i. Toimemehhanism on tõenäoliselt atorvastatiini suurenenud metabolism CYP3A4 induktsiooni tõttu. Pravastatiin ja rosuvastatiin ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu.

Prootonpumba inhibiitorid

Hõlmikpuu ekstrakti korduvannus vähendas omeprasooli üksikannuse AUC-d 25-40% ja suurendas omeprasooli kliirensit 30-45% omeprasooli metabolismi indutseerimise tõttu CYP2C19 poolt. Koostoime ei ole kliiniliselt märkimisväärne. Nende ravimite samaaegne kasutamine on lubatud.

Sulfonüüluuread

Hõlmikpuu ekstrakti korduvannus vähendas tolbutamiidi üksikannuse AUC-d ligikaudu 15%. Toimemehhanism on tõenäoliselt CYP2C9 induktsiooni kaudu. Leiti ka, et veresuhkru tase alanes vähem, kui hõlmikpuu ekstrakti võeti samaaegselt tolbutamiidiga. Nende ravimite samaaegne kasutamine on lubatud.

Viirusevastased ravimid

Hõlmikpuu ekstrakt võib vähendada efavirensi plasmakontsentratsiooni CYP3A4 induktsiooni tõttu. Samaaegne hõlmikpuu ekstrakti ja efavirensi kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Koostoimed muude ravimite, taimsete preparaatide või toiduga ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Spetsiaalseid uuringuid hõlmikpuu ekstrakti toime hindamiseks inimese fertiilsusele ei ole tehtud. Toime fertiilsusele ilmses emaste hiirtega loomuringus (vt lõik 5.3).

Rasedus

Hõlmikpuu ekstrakt võib kahjustada trombotsüütide agregatsiooni, mis võib suurendada ohtu verejooksu tekkele.

Loomkatsete andmed ei ole piisavad, et hinnata kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Selle ravimi kasutamine on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Imetamine

Ei ole teada, kas hõlmikpuu ekstrakt/selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Piisavate andmete puudumise tõttu ei ole selle ravimi kasutamine imetamise ajal soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hõlmikpuu ekstrakti toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Bio-Bilobal ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Vere- ja lümfisüsteemi häired Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)	Suurenenud oht verejooksu tekkele* Teatatud on üksikute organite verejooksust (silma-, nina-, aju- ja seedetrakti verejooks).
Immuunsüsteemi häired Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)	Tekkida võivad ülitundlikkusreaktsioonid (allergiline šokk).
Närvisüsteemi häired Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) Väga sage ($> 1/10$) Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Rahutus, unehäired Peavalu Pearinglus
Südame häired Väga harv ($< 1/10\ 000$)	Südamepekslemine, arütmia
Seedetrakti häired Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, suukuivus
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused Väga harv ($< 1/10\ 000$) Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)	Nõgestõbi Allergilised nahareaktsioonid (punetus, turse, sügelus ja lööve).
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Väga harv ($< 1/10\ 000$)	Nõrkus

*Hõlmikpuu ekstrakti pikaajalise kasutamise järgselt on harva teatatud spontaanselt verejooksust. Standardiseeritud hõlmikpuu ekstraktiga läbi viidud kliinilistes uuringutes ei leitud toimet verehüübimisele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.
Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dementsusevastased ained
ATC-kood: N06DX02

Farmakoloogilised andmed näitavad suurenenud elektrilist aktiivsust (mõõdetuna EEG-ga) eakate patsientide ajus, vähenenud vere viskoossust ja paranenud tserebraalperfusiooni konkreetsetes aju piirkondades tervetel meestel (vanuses 60-70 aastat) ja vähenenud trombotsüütide agregatsiooni. Lisaks on näidatud veresoonte laienemist küünarvarres, mis suurendab piirkondlikku verevarustust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eeldatavalt aktiivsed toimeained (flavooglükosiidid ja terpenoidid) absorbeeruvad peensoolest ning seotakse põhiliselt näärme- ja närvikoe poolt. Metaboliidid eritatakse uriini ja roojaga.

Pärast 120 mg hõlmikpuu ekstrakti suukaudset manustamist (lahusena) oli terpeenlaktoonide, ginkgoliid A ja ginkgoliid B, keskmine absoluutne biosaadavus inimorganismis vastavalt 80% ja 88% ja bilobaliidi biosaadavus oli 79%. Terpeenlaktoonide maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid vahemikus 16-22 ng/ml (ginkgoliid A), 8-10 ng/ml (ginkgoliid B) ja 27-54 ng/ml (bilobaliid) manustatuna tablettidena. Ginkgoliid A ja B ning bilobaliidi vastavad poolväärtusajad olid 3-4, 4-6 ja 2-3 tundi. Teises uuringus, kus manustati inimestele 120 mg hõlmikpuu ekstrakti lahust, oli maksimaalne plasmakontsentratsioon 25-33 ng/ml (ginkgoliid A), 9-17 ng/ml (ginkgoliid B) ja 19-35 ng/ml (bilobaliid). Vastav poolväärtusaeg oli 5 tundi (ginkgoliid A), 9-11 tundi (ginkgoliid B) ja 3-4 tundi (bilobaliid).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Krooniline toksilisus

Kroonilist toksilisust testiti suukaudsel manustamisel rohkem kui 6 kuu jooksul rottidel ja koertel ööpäevaste annustega 20 ja 100 mg/kg kehakaalu kohta, samuti täiendavate annustega 300, 400 ja 500 mg/kg kehakaalu kohta (rott) või 300 ja 400 mg/kg kehakaalu kohta (koer). Andmed ei näidanud biokeemilisi, hematoloogilisi ega histoloogilisi kahjustusi. Maksa ja neerude funktsioon ei halvenenud.

Reproduktsioonitoksilisus

Hõlmikpuu ekstrakti ei ole süstemaatiliselt hinnatud teratogeense toime suhtes.

Peale hõlmikpuu ekstrakti manustamist tiinetele rottidele täheldati loote kaalu vähenemist, kui emasloomale manustati annuseid 7 ja 14 mg/kg kehakaalu kohta/ööpäevas, millel puudus kahjulik toime emasloomale. Hõlmikpuu ekstrakti Egb 761 annuse 14,8 mg/kg kehakaalu kohta/ööpäevas manustamise järel täheldati emastel hiirtel annusest sõltuvat munasarjade toksilisust: muutusi munasarja folliikulite arvus, reabsorptsiooni indeksis, implantatsiooni indeksis ning loote elujõulisus oli märkimisväärselt halvenenud.

Määratlemata hõlmikpuu ekstrakt põhjustas annusest sõltuvat kanaembrüo subkutaanset veritsemist, hüpopigmentatsiooni, kasvu pidurdumist ja anoftalmiat.

Kantserogeensus

Hõlmikpuu atsetoonekstrakti testiti mitmes uuringus genotoksilisuse ja kartsinogeensususe suhtes. Tulemus oli bakterite geenmutatsiooni uuringus positiivne ja kromosoommutatsioonide suhtes kaheldav ning negatiivne kahes eraldi *in vivo* uuringus hiirtega, mis hõlmas perifeerseid erütrotsüüte ja luuüdi rakke.

Kartsinogeensususe uuringus hõlmikpuu atsetoonekstraktiga täheldati rottidel kilpnäärme kasvujaid ja hiirtel hepatotsellulaarset kartsinoomi. Kasvajaid peeti mittegenotoksiliseks vastuseks, mis on spetsiifiline närilistele, keda on toidetud pikka aega suurtes annustes ainetega, mis on maksaensüümide indutseerijad. Seda tüüpi kasvujaid ei peeta inimeste suhtes oluliseks.

Kokkuvõttes ei viita praegused kartsinogeensususe andmed suurenenud vähiriskile hõlmikpuu ekstrakti soovitatud annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos (E460),
talk (E553b),
kolloidne ränidioksiid, veevaba (E551),
magneesiumstearaat (E470b).

Tableti kate:

hüpromelloos (E464),
talk (E553b),
titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PEdC/PVC/Alufoil blister kartongpakendis.
Blistrile on trükitud „Bio-Biloba Pharma Nord“.
Igas blistris on 30 tabletti.
Pakendis on 30 või 60 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharma Nord ApS
Tinglykke 4-6
DK-6500 Vojens
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

450404

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

11.06.2004/3.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014