

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TANAKAN, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg wyciągu (suchego, rafinowanego i kwantyfikowanego) EGb761 z *Ginkgo biloba* L., *folium* (liść miłorzębu japońskiego) (35-67:1) co odpowiada:  
8,8 do 10,8 mg flawonoidów wyrażonych jako glikozydy flawonowe  
1,1 do 1,4 mg ginkgolidów A, B oraz C  
1,0 do 1,3 mg bilobalidu.

Pierwszy ekstrahent: aceton 60 % (m/m).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy roślinny wskazany do poprawy upośledzonych funkcji poznawczych (związanych z wiekiem) oraz jakości życia w łagodnej postaci otępienia.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: jedna tabletki trzy razy na dobę.

We wskazaniu łagodna postać otępienia zalecana dawka to 120 mg do 240 mg na dobę, podzielona na 2 lub 3 dawki.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować w trakcie posiłków, popijając ½ szklanki wody.

Czas stosowania

Leczenie powinno trwać co najmniej 8 tygodni.

Jeżeli po 3 miesiącach nie nastąpi poprawa lub jeżeli objawy nasilą się, lekarz powinien ocenić, czy kontynuacja leczenia jest nadal uzasadniona.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Ciąża (patrz punkt 4.6).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli objawy nasiliły się podczas stosowania produktu leczniczego, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

##### Ostrzeżenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 oraz produktami o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z patologicznie zwiększoną skłonnością do krwawień (skaza krwotoczna) i u pacjentów z jednocześnie stosowanym leczeniem przeciwzakrzepowym i przeciwplatekciowym, produkt leczniczy należy stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem.

Produkty lecznicze zawierające miłorząb japoński mogą zwiększać podatność na krwawienie, dlatego jako środek ostrożności należy przerwać stosowanie produktu leczniczego na 3 do 4 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

U pacjentów z padaczką nie można wykluczyć wystąpienia kolejnych napadów padaczkowych – promowanych przez przyjmowanie produktów zawierających miłorząb japoński.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktów zawierających miłorząb japoński i efawirenz (patrz punkt 4.5).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki opublikowanych badań klinicznych dotyczących interakcji EGb 761 nie są jednoznaczne. W niektórych badaniach zgłaszano indukujące lub hamujące działanie na izoenzymy cytochromu P450, w tym CYP3A4. Pomimo obecnie występującej niejednoznaczności, produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym należy podawać z zachowaniem ostrożności. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatów *G. biloba* i efawirenz; stężenia efawirenz w osoczu mogą być zmniejszone z powodu indukcji CYP3A4 (patrz również punkt 4.4).

Jeśli produkt leczniczy jest przyjmowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi (np. fenpropionem i warfaryną) lub lekami przeciwplatekciowymi (np. kłopidogrel, kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), ich działanie może ulec zmianie.

Dostępne badania dotyczące warfaryny nie wskazują na interakcję pomiędzy warfaryną a produktami *G. biloba*, jednak zaleca się odpowiednie monitorowanie na początku stosowania leku z miłorzębem japońskim, przy zmianie dawki *G. biloba*, i zakończeniu przyjmowania *G. biloba* lub w przypadku zmiany produktu leczniczego.

Badanie interakcji z talinololem wskazuje, że *G. biloba* może hamować glikoproteinę P na poziomie jelitowym. Może to powodować zwiększoną ekspozycję na leki wyraźnie wpływające na glikoproteinę P w jelicie, takie jak dabigatranu eteksyłan. Zaleca się ostrożność w przypadku łączenia *G. biloba* i dabigatranu.

Jedne badanie interakcji wykazało, że  $C_{max}$  nifedypiny może być zwiększone przez *G. biloba*.

U niektórych osób obserwowano wzrost nawet o 100%, powodujący zawroty głowy i nasilenie uderzeń gorąca.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

##### Płodność

Nie przeprowadzono żadnych specyficznych badań z *G. biloba* u ludzi w celu oceny wpływu na płodność. Nie zaobserwowano w badaniach toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej przeprowadzonych na szczurach z EGb761 wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Tanakan u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Niemniej jednak wyciągi z *G. biloba* mogą wpływać negatywnie na zdolność płytek krwi do agregacji. Tendencja do krwawienia może być zwiększona. W przypadku braku dalszych badań, jako środek ostrożności stosowanie w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy metabolity *G. biloba* przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i(lub) niemowląt. W przypadku braku wystarczających danych nie zaleca się stosowania w okresie laktacji.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, zawroty głowy mogą wywierać negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>5%) zgłaszanymi w 5-letnim badaniu klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Tanakan podawanego w dawce 120 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, były ból brzucha, biegunka i zawroty głowy.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera działania niepożądane jakie występowały w trakcie badań klinicznych i w trakcie stosowania produktu Tanakan po dopuszczeniu do obrotu. Działania niepożądane przedstawiono według następujących kategorii częstości: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ). Kategoria częstości opiera się na zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych w 5-letnim badaniu klinicznym (GuidAge, 2-31-00240-011) mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Tanakan podawanego w dawce 120 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

**Tabela 1 Działania niepożądane**

| Klasyfikacja układów narządowych     | Częstość        | Działanie niepożądane                         |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego   | Często:         | Nadwrażliwość, duszności                      |
|                                      | Niezbyt często: | Pokrzywka                                     |
|                                      | Rzadko:         | Obrzęk naczynioruchowy                        |
| Zaburzenia układu nerwowego          | Często:         | Zawroty głowy, ból głowy, utrata przytomności |
| Zaburzenia żołądka i jelit           | Często:         | Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często:         | Egzema, świąd,                                |
|                                      | Niezbyt często: | Wysypka                                       |

### Opis wybranych działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono porównanie częstości dla często występujących działań niepożądanych pochodzące z 5-letniego badania klinicznego (GuidAge, 2-31-00240-011) mającego na celu ocenę

skuteczności i bezpieczeństwa produktu Tanakan podawanego w dawce 120 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku powyżej 70 lat

**Tabela 2 Częstość działań niepożądanych zgłoszonych w 5-letnim badaniu klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu Tanakan podawanego w dawce 120 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku powyżej 70 lat (GuidAge, 2-31-00240-011)**

| <b>Działanie niepożądane</b> | <b>TANAKAN<br/>(n=1406)</b> | <b>PLACEBO<br/>(n=1414)</b> |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nadwrażliwość                | 1,1%                        | 1,2%                        |
| Duszności                    | 3,2%                        | 1,8%                        |
| Zawroty głowy                | 9,0%                        | 9,2%                        |
| Ból głowy                    | 3,8%                        | 3,5%                        |
| Utrata przytomności          | 1,6%                        | 1,0%                        |
| Omdlenie wazowagalne         | 2,8%                        | 1,8%                        |
| Ból brzucha                  | 3,3%                        | 3,8%                        |
| Ból górnej części<br>brzucha | 5,4%                        | 6,6%                        |
| Biegunka                     | 6,1%                        | 5,9%                        |
| Dyspepsja                    | 3,9%                        | 3,6%                        |
| Nudności                     | 1,8%                        | 1,8%                        |
| Egzema                       | 4,6%                        | 4,7%                        |
| Świąd                        | 2,7%                        | 2,8%                        |
| Świąd uogólniony             | 1,4%                        | 1,2%                        |

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak znaczącego doświadczenia z przedawkowaniem produktu Tanakan.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Kod ATC: N06DX02, Lek psychoanaleptyczny stosowany w stanach otępiennych.

Specyficzny mechanizm działania EGb761<sup>®</sup> nie jest znany i może obejmować wiele efektów.

Dane farmakologiczne u ludzi wykazują zwiększoną czułość EEG u młodych zdrowych ochotników i osób w podeszłym wieku po leczeniu EGb761<sup>®</sup>, a także lepszą wydajność testów psychometrycznych funkcjonowania neuropsychiatrycznego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi parametry farmakokinetyczne badano jedynie dla frakcji terpenowej. Po podaniu doustnym (w postaci roztworu) pojedynczej dawki 120 mg wyciągu z miłorzębu, wykazano u ludzi średnią bezwzględną biodostępność laktonów terpenowych, ginkgolidu A (80%), ginkgolidu B (88%) i bilobalidu (78%). Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) zwiększa się liniowo wraz z dawką, a postać produktu leczniczego nie ma wpływu na biodostępność. Informacje dotyczące  $C_{max}$ , stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym (CSS) i okresu półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) po podaniu dawek wielokrotnych przedstawiono w poniższej tabeli. Po wielokrotnym podaniu EGb761<sup>®</sup> nie zaobserwowano akumulacji. Ginkgolidy i bilobalid nie podlegają biotransformacji i są wydalone głównie z moczem i w niewielkim stopniu z kałem.

TABELA: Parametry farmakokinetyczne ginkgolidu A, ginkgolidu B i bilobalidu po wielokrotnym doustnym podaniu roztworu w dawkach EGb761<sup>®</sup> 40 mg (3 razy dziennie) zdrowym osobom.

| Wartości średnie $\pm$ SD                       | Ginkgolid A       | Ginkgolid B      | Bilobalid        |
|-------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Spożyta ilość (mg)                              | 0,58              | 0,38             | 1,07             |
| AUC <sub>0-24</sub> Dzień 8 (ng·h/mL)           | 133,17 $\pm$ 4,58 | 98,69 $\pm$ 5,23 | 37,56 $\pm$ 2,96 |
| C <sub>ss</sub> (ng/mL)                         | 5,57 $\pm$ 0,19   | 4,11 $\pm$ 0,22  | 1,56 $\pm$ 0,12  |
| C <sub>max</sub> dla ostatniego podania (ng/mL) | 9,95 $\pm$ 0,52   | 6,84 $\pm$ 0,35  | 2,48 $\pm$ 0,31  |
| t <sub>1/2</sub> (h)                            | 5,51 $\pm$ 0,27   | 9,52 $\pm$ 0,74  | 5,77 $\pm$ 0,45  |

C<sub>max</sub>: maximum concentration of drug in plasma; AUC<sub>0-24</sub>: area under the concentration time curve in the first 24 h after dosing; t<sub>1/2</sub>: half-life in plasma; NS: not specified. Data are presented as mean  $\pm$  standard error of mean.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### *Toksyczność przewlekła:*

Toksyczność przewlekłą badano po podaniu doustnym przez 6 miesięcy na szczurach i psach przy dawkach dobowych 20 i 100 mg/kg masy ciała (co odpowiada współczynnikowi bezpieczeństwa do 3,3 u szczurów i 11,6 u psów), jak również przy dawkach rosnących wynoszących 300, 400 i 500 mg/kg masy ciała (szczur) lub 300 i 400 mg/kg masy ciała (pies) (co odpowiada współczynnikowi bezpieczeństwa do 16,8 u szczurów i 46,3 u psów). Wyniki wykazały niską toksyczność jedynie w przypadku psów w grupie otrzymującej najwyższe dawki.

### *Toksyczny wpływ na reprodukcję:*

Potencjalny wpływ EGb761<sup>®</sup> na funkcje rozrodcze oraz rozwój embrionalny i płodowy zbadano na szczurach i królikach. Analiza nie wykazała niekorzystnego wpływu na parametry ciąży przy dawkach do 1600 mg/kg u szczurów i 900 mg/kg u królików, co odpowiada marginesowi bezpieczeństwa wynoszącemu około 470 i 265-krotność dawki u ludzi wynoszącej 240 mg (3,4 mg/kg). w przeliczeniu na człowieka o masie ciała 70 kg). Wydaje się, że EGb761<sup>®</sup> podawany w czasie ciąży jest pozbawiony toksyczności dla płodu, nawet przy najwyższej dawce tolerowanej przez matki.

Mutagenność, rakotwórczość Potencjał mutageny EGb761<sup>®</sup> oceniano za pomocą testu Ames i po aktywacji metabolicznej w „teście za pośrednictwem żywiciela” w przypadku *Salmonella typhimurium*. Ponadto przeprowadzono badania *in vivo* i *in vitro* z wykorzystaniem indukcji aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Stwierdzono, że EGb761<sup>®</sup> nie ma działania klastogennego ani genotoksycznego. Rakotwórczość oceniano na szczurach leczonych dawkami do 100 mg/kg dziennie przez 104 tygodnie. EGb761<sup>®</sup> nie miał niekorzystnego

wpływu na powstawanie nowotworu. Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania nowotworów, zmiany czasu wystąpienia nowotworu ani indukcji rzadkich nowotworów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych:**

*Substancje pomocnicze:*

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Hypromeloza (E464)

Makrogol 6000

Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C, w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/PVC lub Al/PVC-PVdC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 lub 90 tabletek powlekanych (15 tabletek powlekanych w bistrze).

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Nie dotyczy.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

MAYOLY PHARMA FRANCE

3 Place Renault

92500 Rueil-Malmaison

Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/0496

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu : 8 marca 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.05.2025