

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tanakan 40 mg, comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé enrobé contient 40 mg d'extrait sec de feuilles de Ginkgo biloba L. (35-67:1) composé de :
- 8,8 à 10,6 mg de flavonoïdes exprimés en glycosides de flavone
- 1,1 à 1,4 mg de ginkgolides A, B, C
- 1,0 à 1,3 mg de bilobalide.

Premier solvant d'extraction : acétone 60 % m/m.

L'extrait utilisé est l'extrait de Ginkgo biloba standardisé (EGb 761).

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Tanakan : comprimés enrobés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de troubles cognitifs chez des patients atteints de formes douces à modérées de la démence (c'est-à-dire la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire ou mixte).

4.2 Posologie et mode d'administration

40 mg d'extrait standardisé = 1 comprimé enrobé

Voie orale.

Trois fois 1-2 comprimés par jour (ce qui correspond à 3 fois 40-80 mg d'extrait par jour), à prendre au moment des repas avec un demi verre d'eau.

En l'absence de données chez l'enfant, ce médicament est réservé aux adultes. La dose maximale est de 9 comprimés ou doses par jour.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles de la coagulation sanguine.
- Grossesse (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce produit n'est pas un antihypertenseur et ne peut remplacer ou éviter le traitement de l'hypertension artérielle par des médicaments spécifiques.

L'administration prolongée (plus de trois mois) de ce médicament doit se faire sous surveillance médicale.

Le ginkgo peut influencer la coagulation sanguine. Il est dès lors souhaitable d'interrompre le traitement 5 jours avant une intervention chirurgicale.

La prudence est requise chez les patients traités de manière concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et avec un faible index thérapeutique (voir rubrique 4.5).

Tanakan comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas utiliser ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats des études d'interactions avec l'EGb 761 publiées ne sont pas concluants, mais quelques études ont rapporté un renforcement de l'inhibition des isoenzymes du cytochrome p450, notamment du CYP3A4. Malgré l'incertitude actuelle, il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de médicament métabolisés par le CYP3A4 et avec un faible index thérapeutique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les extraits de Ginkgo biloba peuvent affecter l'agrégation des plaquettes sanguine. La tendance hémorragique peut être augmentée. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Tanakan est contre-indiqué lors de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de Ginkgo biloba/métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation lors de l'allaitement est déconseillée.

Fertilité

Il n'existe pas d'études spécifiques avec le Ginkgo biloba chez l'homme pour permettre d'évaluer les effets sur la fertilité. Lors d'une étude chez les souris femelle, des effets sur la fertilité ont été observés (voir rubrique 4.8).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'y a pas d'études disponibles sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Une sensation vertigineuse peut toutefois affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors d'une étude clinique de 5 ans, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Tanakan 120 mg, administré 2 fois par jour à des patients âgés de plus de 70 ans (GuidAge study 2-31-00240-011), les effets indésirables les plus fréquents (>5%) furent des maux de ventre, diarrhée et sensations vertigineuse.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous contient les effets indésirables survenus le plus fréquemment lors des études cliniques et de l'utilisation de Tanakan depuis son autorisation. Les effets indésirables sont classés les catégories de fréquences suivantes :

Fréquents ($\geq 1/11$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

Les catégories de fréquences sont basées sur les effets indésirables rapportés lors d'une étude clinique de 5 ans, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Tanakan 120 mg, deux fois par jour, chez les patients âgés de plus de 70 ans (GuidAge study 2-31-00240-011).

Tableau : Effets indésirables

Systeme organe-classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réaction d'hypersensibilité, Dyspnée
	Peu fréquent	Urticaire

	Rare	Angioedème
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalée, syncope
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eczema
	Fréquence indéterminée	Érythème, œdème, démangeaisons, éruptions cutanées
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Saignements au niveau des yeux, du nez, du cerveau et du tractus gastro-intestinal

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles.

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be. E-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'expérience significative relative à des surdosages avec Tanakan.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-Alzheimer agents, code ATC : N06DX02

Les propriétés de Tanakan sont la résultante des activités mises en évidence sur le métabolisme cellulaire, la rhéologie microcirculatoire et la vasomotricité des gros vaisseaux.

L'extrait de Ginkgo biloba exerce une activité vasorégulatrice sur l'ensemble de l'arbre vasculaire : artères, capillaires, veines. Cette activité est dose-dépendante et varie selon la nature, le calibre et l'origine tissulaire du vaisseau mais aussi en fonction du tonus basal et de l'état de la paroi ; il stimule la sécrétion par l'endothélium de l'EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor).

L'EGB s'oppose au spasme artériel, exerce une action vasodilatatrice sur les artérioles et au contraire vasoconstrictrice sur les veines ; il régularise la capacitance veineuse en réponse aux modifications posturales, il diminue l'hyperperméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire. L'EGB exerce une puissante activité anti-oedémateuse tant au niveau cérébral que périphérique ; il protège la barrière hémato-encéphalique et hémato-rétinienne. Par ailleurs, Tanakan inhibe fortement l'augmentation de l'activité protéolytique du sérum induite par de nombreux phénomènes pathologiques.

Les effets rhéologiques de Tanakan ont été étudiés in vitro et in vivo sur l'hyperagrégation plaquettaire et érythrocytaire (effet sludge) et les processus thrombotiques de la microcirculation. Ces propriétés paraissent sous-tendues par un effet stabilisant de membrane, par une intervention dans le métabolisme des prostaglandines, par l'inhibition des effets de certains autacoïdes (histamine, bradykinine, ...) et par une activité inhibitrice du PAF (Platelet Activating Factor).

Des études ont mis en évidence les effets protecteurs de Tanakan sur le métabolisme cellulaire et plus particulièrement sur les neurones cérébraux et les cellules neurosensorielles. Chez les animaux soumis aux essais, l'effet protecteur de l'EGB est objectivé par le taux de survie, l'amélioration au

niveau cortical des taux d'ATP et de lactates et un meilleur captage du glucose et de l'oxygène. Sur le plan comportemental, il se traduit par l'amélioration des performances aux différents tests.

Tanakan intervient dans la libération, le recaptage et le catabolisme des neuromédiateurs (noradrénaline, dopamine, acétylcholine, ...) ou dans leur capacité de liaison avec les récepteurs membranaires.

Certains effets pharmacologiques de l'EGb paraissent liés à une puissante action antagoniste à l'égard de la production de radicaux libres et de la lipoperoxydation des membranes cellulaires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Tanakan est un extrait de Ginkgo biloba standardisé, constitué d'un mélange de différents composants dont des hétérosides flavonoïdes et des terpènes spécifiques : ginkgolides A, B et C et bilobalide.

Après administration orale, la biodisponibilité relative des ginkgolides A et B ainsi que du bilobalide est excellente (80 à 100 %) tandis que le ginkgolide C est très peu absorbé.

Les demi-vies d'élimination des ginkgolides A et B et du bilobalide sont respectivement de 4,5 h ; 10,5 h et 3,2 h en moyenne. Leur élimination est principalement urinaire, seules de faibles quantités sont retrouvées dans les fèces. A l'opposé, l'excrétion fécale du ginkgolide C est importante, probablement suite à la mauvaise absorption de ce composé. La plus grande part des ginkgolides A et B est éliminée sous forme inchangée.

L'alimentation n'influence pas la quantité de ginkgolides A et B et de bilobalide absorbée, mais la vitesse d'absorption de ces composés est ralentie comme le montre la prolongation du temps de concentration plasmatique maximale.

Chez les personnes âgées, on n'observe pas de modification significative de la demi-vie d'élimination des ginkgolides A, B et du bilobalide par rapport aux jeunes adultes. Cependant, les AUC et les concentrations plasmatiques au steady state sont augmentées.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination de ces 3 mêmes composants est augmentée d'au moins 2 fois, de même que l'AUC, tandis que l'excrétion urinaire est diminuée. Ces modifications sont corrélées à la clairance de la créatinine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

La toxicité chronique a été étudiée le rat et le chien sur une durée de 6 mois, pendant laquelle ont été administrées de façon orale des doses quotidiennes de 20 et 100 mg/kg de masse corporelle (ce qui équivaut à un facteur de sécurité d'au maximum 3,3 chez le rat et 11,6 chez le chien), ainsi que des doses quotidiennes plus élevées de 300, 400, et 500 mg/kg de masse corporelle (rat) ou 300 en 400 mg/kg de masse corporelle (chien) (ce qui équivaut à un facteur de sécurité d'au maximum 16,8 chez le rat et 46,3 chez le chien). Les résultats montraient une basse toxicité aux doses élevées, seulement chez le chien.

Toxicité de reproduction

Il n'existe que des données disponibles limitées concernant la toxicité de reproduction des extraits de Ginkgo biloba. Les données publiées sont contradictoires. Tandis qu'une étude ancienne chez le rat et le lapin ainsi qu'une étude plus récente chez la souris n'ont montré aucun effet tératogène, embryotoxique, ou délétère pour l'implantation, une autre étude chez la souris a montré des effets sur les paramètres de reproduction tels que la fertilité et la performance reproductrice, et une aggravation des saignements vaginaux. Des tests avec des extraits de Ginkgo biloba non spécifiques ou légèrement différents ont montré des effets sur le développement fœtal (avec ou sans toxicité maternelle) et une aggravation des saignements sous-cutanés, une hypopigmentation, retard de croissance et anophtalmie chez les embryons de poule. Il n'existe aucun test adéquat pour la toxicité de reproduction.

Mutagénicité, carcinogénicité

Il n'y a pas de test de génotoxicité et de carcinogénicité disponible pour l'extrait sec de Ginkgo biloba. Un extrait semblable à l'extrait pertinent de la monographie a été testé dans une série d'études de génotoxicité et de carcinogénicité. Le test de mutagénicité chez les bactéries était positif. Un test micro nucléaire chez les érythrocytes périphériques de souris a donné un résultat négatif chez les mâles et un résultat positif douteux chez les femelles.

Les tumeurs thyroïdiennes observées dans une étude de carcinogénicité chez le rat et les carcinomes hépatocellulaire retrouvés dans une étude de carcinogénicité chez la souris sont considérés comme spécifiques pour les rongeurs et comme une réaction non génotoxique, provoquée par (un traitement de longue durée avec) des doses élevées d'inducteurs des enzymes du foie. Ces types de tumeurs ne sont pas considérés relevant pour l'homme. L'extrait n'a induit aucun effet génotoxique mesurable chez la souris jusqu'à 2000 mg/ kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

lactose – cellulose microcristalline – amidon de maïs – silice colloïdale anhydre – talc – stéarate de magnésium - macrogol 400 – hypromellose – macrogol 6000 – dioxyde de titane (E171) – oxyde de fer rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 30 et 90 comprimés enrobés à 40 mg d'extrait de Ginkgo biloba standardisé, sous plaquette thermoformée en PVC/Aluminium ou PVC-PVdC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

IPSEN Consumer HealthCare
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE236022

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06/05/2002
Date de dernier renouvellement : 18/06/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2021