

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tanakan 40 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 omhulde tablet bevat 40 mg droogextract van Ginkgo biloba L. bladeren (35-67:1) bestaande uit :

- 8,8 tot 10,6 mg flavonoïden uitgedrukt in flavonglycosiden

- 1,1 tot 1,4 mg ginkgoliden A, B, C

- 1,0 tot 1,3 mg bilobalide.

Eerste extractiemiddel: acetone 60 % m/m.

Het gebruikte extract is het gestandaardiseerd extract van Ginkgo biloba (EGb 761).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tanakan: omhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van cognitieve stoornissen bij patiënten met lichte tot matige dementie (d.w.z. ziekte van Alzheimer, vasculaire of gemengde dementie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

40 mg gestandaardiseerd extract = 1 tablet

Oraal gebruik.

Drie maal per dag 1-2 tabletten (overeenkomend met 3 maal daags 40-80 mg extract), te nemen bij de maaltijd met een half glas water.

Omwille van het ontbreken van gegevens bij het kind, is dit geneesmiddel voorbehouden aan volwassenen. De maximale dosis is 9 tabletten of doses per dag.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bloedstillingsstoornissen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit product is geen antihypertensivum en kan dus de behandeling van arteriële hypertensie met specifieke geneesmiddelen niet vervangen noch voorkomen.

Verlengde toediening (langer dan drie maanden) van dit geneesmiddel moet plaatsvinden onder medisch toezicht.

Ginkgo kan de bloedstolling beïnvloeden. Om die reden is het wenselijk om 5 dagen vóór een heelkundige ingreep, de behandeling te staken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden en met een smalle therapeutische index (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De resultaten van gepubliceerde interactiestudies met EGb 761 zijn niet sluitend, maar enkele studies rapporteerden een versterking of een inhibitie van cytochroom P450 iso-enzymen, met inbegrip van CYP3A4. Ondanks de huidige onzekerheid moet gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden en met een smalle therapeutische index, met voorzorg gebeuren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ginkgo biloba-extracten kunnen het aggregatievermogen van bloedplaatjes aantasten. De bloedingsneiging kan toenemen. Onderzoek bij dieren heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Tanakan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of *Ginkgo biloba*/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vanwege een gebrek aan voldoende gegevens, wordt het gebruik tijdens de borstvoeding niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek met *Ginkgo biloba* bij de mens uitgevoerd om de effecten op de vruchtbaarheid te evalueren. In een onderzoek met vrouwelijke muizen werden effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd over de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan echter afbraak doen aan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (>5%) gerapporteerd in een 5 jaar durende klinische studie om de effectiviteit en de tolerantie van Tanakan 120 mg, toegediend twee keer per dag bij patiënten ouder dan 70 jaar te beoordelen (GuidAge study 2-31-00240-011) waren buikpijn, diarree en duizeligheid.

Tabel van de bijwerkingen

Onderstaande tabel bevat bijwerkingen die voorkwamen tijdens klinische studies en bij post-approval gebruik van Tanakan. De bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende frequentie categorieën:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Soms* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *Zelden* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

De frequentie categorie is gebaseerd op de bijwerkingen die werden gemeld in een vijf jaar durende klinische studie om de effectiviteit en de tolerantie van Tanakan 120 mg twee maal per dag te evalueren bij patiënten ouder dan 70 jaar (GuidAge study 2-31-00240-011).

Tabel: Bijwerkingen

Stelsel/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreactie, dyspnoe
	Soms	Urticaria
	Zelden	Angioedeem
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak:	Duizeligheid, hoofdpijn, syncope
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Eczema
	Niet gekend	Erytheem, oedeem, jeuk, uitslag

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet gekend	Bloedingen ter hoogte van oog, neus, hersenen en maag-darmstelsel.
---	-------------	--

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen significante ervaring met betrekking tot overdosis met Tanakan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-Alzheimermiddelen, ATC-code: N06DX02

De eigenschappen van Tanakan zijn het gevolg van de aangetoonde effecten op het celmetabolisme, de microcirculatoire reologie en de vasomotoriek van de grote bloedvaten.

Het extract van Ginkgo biloba oefent een vasoregulerende werking uit op het gehele vaatbed: arteriën, capillairen en venen. Deze werking is dosis-afhankelijk en varieert naargelang de aard, de diameter en de wefselorsprong van het bloedvat, maar ook in functie van de basistonus en de staat van de bloedvatwand; het stimuleert de endotheliale secretie van EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor).

EGb gaat arteriële spasmen tegen, heeft een vasodilatatorisch effect op de arteriolen en omgekeerd een vasoconstrictorische werking op de venen; het reguleert de veneuze capaciteive weerstand als reactie op posturale wijzigingen, het vermindert de capillaire hyperpermeabiliteit en versterkt de capillaire weerstand. EGb vertoont een sterke anti-oedeemwerking, zowel op cerebraal niveau als perifeer; het beschermt de bloed-hersenbarrière en de bloed-netvliesbarrière. Bovendien inhibeert Tanakan in sterke mate de toename van proteolytische activiteit van serum, die wordt geïnduceerd door talrijke pathologische verschijnselen.

De reologische effecten van Tanakan werden in vitro en in vivo bestudeerd op de hyperaggregatie van bloedplaatjes en erythrocyten (sludge effect) en op trombotische processen van de microcirculatie. Deze eigenschappen lijken te worden ondersteund door een membraan-stabiliserend effect, door een tussenkomst in het prostaglandinemetabolisme, door de inhibitie van de effecten van bepaalde autacoïden (histamine, bradykinine, ...) en door een inhibitorische activiteit van PAF (Platelet Activating Factor).

Studies toonden de beschermende effecten aan van Tanakan op het celmetabolisme en meer in het bijzonder op de hersenneuronen en de neurosensoriële cellen. Bij proefdieren wordt het beschermend effect van EGb geobjectiveerd door het overlevingspercentage, de verbetering van de corticale spiegels van ATP en van lactaten en door een betere captatie van glucose en zuurstof. Op gebied van gedrag vertaalt het zich in een verbetering van de prestaties bij diverse testen.

Tanakan komt tussen bij de vrijstelling, de heropname en het katabolisme van neurotransmitters (noradrenaline, dopamine, acetylcholine, ...) of in hun bindingscapaciteit met membraanreceptoren.

Bepaalde farmacologische effecten van EGb lijken in verband te staan met een sterke antagonistische werking ten opzichte van de productie van vrije radicalen en van de lipoperoxidatie van de celmembranen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tanakan is een gestandaardiseerd extract van *Ginkgo biloba*, samengesteld uit een mengeling van verschillende bestanddelen waaronder flavonoïdeglycosiden en specifieke terpenen: ginkgoliden A, B en C en bilobalide.

Na orale toediening is de relatieve biologische beschikbaarheid van de ginkgoliden A en B alsook deze van bilobalide uitstekend (80 tot 100 %), terwijl ginkgolide C zeer weinig wordt geabsorbeerd.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden van de ginkgoliden A en B en van bilobalide bedragen respectievelijk 4,5 u; 10,5 u en 3,2 u. Ze worden hoofdzakelijk langs urinaire weg uitgescheiden en worden slechts in kleine hoeveelheden in de faeces teruggevonden. De faecale excretie van ginkgolide C is daarentegen belangrijk, vermoedelijk als gevolg van de slechte absorptie van dit bestanddeel. Het grootste deel van de ginkgoliden A en B wordt onveranderd uitgescheiden.

De voeding beïnvloedt de hoeveelheid geabsorbeerde ginkgoliden A en B en bilobalide niet, maar de absorptiesnelheid van deze bestanddelen wordt vertraagd, zoals wordt aangetoond door de verlenging van de tijd waarop de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt.

Bij ouderen wordt geen significante wijziging waargenomen van de eliminatiehalfwaardetijd van de ginkgoliden A, B en van bilobalide ten opzichte van jonge volwassenen. De AUC en de plasmaconcentraties bij steady state zijn echter verhoogd.

In geval van nierinsufficiëntie is de eliminatiehalfwaardetijd van deze 3 zelfde bestanddelen minstens verdubbeld, net zoals de AUC, terwijl de urinaire uitscheiding verminderd is. Deze wijzigingen zijn gecorreleerd aan de creatinineklaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

De chronische toxiciteit werd gedurende 6 maanden oraal onderzocht bij ratten en honden met dagelijkse doses van 20 en 100 mg/kg lichaamsgewicht (wat overeenkomt met een veiligheidsfactor van max. 3,3 bij ratten en 11,6 bij honden), evenals met hogere doses van 300, 400 en 500 mg/kg lichaamsgewicht (ratten) of 300 en 400 mg/kg lichaamsgewicht (honden) (wat overeenkomt met een veiligheidsfactor van max. 16,8 bij ratten en 46,3 bij honden). De resultaten toonden enkel voor honden een lage toxiciteit in de hoogste doseringsgroep.

Reproductietoxiciteit

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over de reproductietoxiciteit van het *Ginkgo biloba* droog extract. De gepubliceerde gegevens zijn tegenstrijdig. Terwijl in een ouder onderzoek bij ratten en konijnen en een nieuwer onderzoek bij muizen geen teratogene, embryotoxische of nadelige effecten op de voortplanting werden gevonden, werden in een ander onderzoek bij muizen effecten op de reproductieparameters aangetoond, zoals vruchtbaarheid en reproductieve prestatie, en veroorzaakte het vaginale bloedingen. Ook testen met niet-specifieke of enigszins verschillende *Ginkgo*-extracten wezen op effecten op de foetale ontwikkeling (met en zonder maternale toxiciteit) of veroorzaakten subcutane bloedingen, hypopigmentatie, groeiremming en anoftalmie bij kippenembryo's. Er bestaan geen adequate testen voor reproductietoxiciteit.

Mutageniciteit, carcinogeniciteit

Er zijn geen genotoxiciteits- en carcinogeniteitstesten beschikbaar voor het *Ginkgo biloba* droog extract. Een extract dat soortgelijk is aan het voor de monografie relevante extract, werd getest in een reeks onderzoeken naar genotoxiciteit en carcinogeniciteit. De genmutatietest in bacteriën was positief. Een micronucleustest bij perifere erythrocyten van muizen leverde een negatief resultaat bij mannelijke en een twijfelachtig resultaat bij vrouwelijke dieren op. De schildkliertumoren aangetroffen in een onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten en de levercelcarcinomen aangetroffen in een onderzoek naar carcinogeniciteit bij muizen, worden beschouwd als specifiek voor knaagdieren en als een niet-genotoxische respons, veroorzaakt door (langdurige behandeling met) hoge doses leverenzyminductoren. Deze types van tumoren worden niet relevant geacht voor de mens. Het extract induceerde geen meetbare genotoxische effecten bij muizen tot 2000 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijne cellulose – croscarmellose natrium – magnesiumstearaat – hypromellose – macrogol 6000 – rood ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor PVC/Aluminium blisterverpakking
3 jaar voor PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 30 en 90 omhulde tabletten van 40 mg gestandaardiseerd extract van Ginkgo biloba, onder blisterverpakking bestaande uit PVC/Aluminium of PVC-PVdC/Aluminium.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE236022

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/05/2002
Datum van laatste hernieuwing: 18/06/2010

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024