**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Citar o nome comercial do medicamento.

**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**

**Nomenclatura botânica oficial*:*** *Ginkgo biloba* L.

**Nomenclatura popular:** Ginkgo

**Família:** Ginkgoaceae

**Parte da planta utilizada**: Folhas

**APRESENTAÇÕES**

Citar apresentações comercializadas, informando:- a forma farmacêutica;- a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso; - a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso;- a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.

**USO ORAL**

**USO** **ADULTO**, **USO** **ADULTO E** **PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS** ou **USO** **PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**.

**COMPOSIÇÃO**

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) XXX de *Ginkgo biloba* L...... XXX mg (padronizado em XXX mg/unidade de medida ou XXX% de ginkgoflavonóides (22% a 27%) expressos em quercetina, kaempferol e isorhamnetina e terpenolactonas (5% a 7%) expressos em ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo)

Equivalente a XXX mg de ginkgoflavonóides e terpenolactonas/unidade de medida ou unidade farmacotécnica do produto terminado.

Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB.

Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final.

Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gotas).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado para distúrbios das funções do Sistema Nervoso Central (SNC): vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios, distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente) e insuficiência vascular cerebral (MILLS & BONES, 2000; 2005).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

De 35 estudos realizados com *G. biloba*, incluindo 3.541 participantes, 33 encontraram efeitos positivos para o uso nas indicações: doença de Alzheimer, demência, zumbido, doença vascular periférica (claudicação intermitente), asma e depressão (BLUMENTHAL, 2003). Outros dois encontraram resultados negativos, um em demência (VAN DONGEN, 2000) e outro em zumbidos (DREW & DAVIES, 2001). Dezoito estudos envolvendo um total de 1.672 participantes embasaram a utilização de *G. biloba* no tratamento de demência decorrente de insuficiência cardiovascular ou Alzheimer. Desses dezoito estudos, cinco eram randomizados (R), duplo-cegos (DC), controlados por placebo (CP) e multicêntricos (MC), envolvendo 663 participantes; 11 eram R, DC e CP com um total de 898 participantes; e dois eram estudos R, DC, CP, cruzados, envolvendo um total de 111 participantes, focando o tratamento de *G. biloba* para claudicação intermitente com resultados positivos (BLUMENTHAL, 2003).

Uma recente meta-análise avaliou 33 trabalhos sobre a eficácia e a tolerabilidade de *G. biloba* no comprometimento cognitivo e na demência. Foram incluídos ensaios duplo-cegos, controlados e randomizados realizados até junho de 2002. Em geral, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o *G. biloba* e o placebo no que diz respeito aos efeitos adversos. Quanto à eficácia, conclui-se que existem benefícios associados ao uso de *G. biloba* em doses inferiores a 200 mg/dia por 12 semanas (p <0,0001) ou em doses superiores a 200 mg/dia por 24 semanas (p=0,02). Parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor também apontam a superioridade do *G. biloba* em relação ao placebo nas duas faixas de dosagem (BIRKS, 2002).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O extrato de *G. biloba* é constituído principalmente por ginkgoflavonóides (derivados da quercetina, kaempferol e isorhamnetina) e terpenolactonas (ginkgolídeos e bilobalídeos). Após a administração oral, os ginkgolídeos A, B e bilobalídeos possuem uma alta biodisponibilidade (98% a 100%; 79% a 93%; e 70%, respectivamente) (BLUMENTHAL, 2003). As suas meias-vidas de eliminação duram respectivamente 4,5 h; 10,6 h e 3,2 h. Esses compostos são excretados inalterados na urina em 70% de ginkgolídeo A, 50% de ginkgolídeo B e 30% de bilobalídeos (MILLS & BONES, 2000).

*G. biloba* promove o incremento do suprimento sanguíneo cerebral por meio da vasodilatação e redução da viscosidade sanguínea, além de reduzir a densidade dos radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. Os ginkgolídeos, especialmente o ginkgolídeo B, inibem o Fator de Ativação Plaquetária (PAF), potencializando os parâmetros hemodinâmicos, como o aumento do fluxo sanguíneo, por meio da diminuição da viscosidade sanguínea e da agregação eritrocitária (GARCIA, 1998; MICROMEDEX, 2007).

*G. biloba* reduz a progressão da demência, provavelmente por reduzir a infiltração de neutrófilos e a peroxidação lipídica (OTAMIRI & TAGESSON, 1989), aumentando o fluxo sanguíneo (KOLTRINGER *et al.*, 1989), antagonizando o PAF (WADA *et al.,* 1988) e modificando o metabolismo neuronal (DE FEUDIS, 1991).

A fração de flavonóides é responsável pelo aumento da inibição da recaptação de serotonina (AHLEMEYER & KRIEGELSTEIN, 1998), facilita a transmissão colinérgica e alfa-adrenérgica e estimula a recaptação de colina no hipocampo (BLUMENTHAL, 1987). A ação neuroprotetora está relacionada com a inibição da síntese do óxido nítrico (CALAPAI, 2000).

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

Pacientes com coagulopatias ou em uso de anticoagulantes e antiplaquetários devem ser

cuidadosamente monitorados. O uso do medicamento deve ser suspenso pelo menos três dias antes de procedimentos cirúrgicos (GARCIA, 1998; MILLS & BONES, 2005).

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e em amamentação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A associação deste medicamento com anticoagulantes, antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e/ou agentes trombolíticos pode aumentar o risco de hemorragias (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

Este medicamento pode diminuir a efetividade dos anticonvulsivantes e pode alterar os efeitos da insulina, aumentando a sua depuração (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

Pode provocar mudanças no estado mental quando associado à buspirona ou ao *Hypericum perforatum* (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

Pode potencializar o efeito dos inibidores da monoaminaoxidase e pode aumentar o risco dos efeitos colaterais da nifedipina (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

Pode aumentar o risco de aparecimento da síndrome serotoninérgica quando associado aos inibidores da recaptação de serotonina e pode causar hipertensão em uso concomitante com os diuréticos tiazídicos (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

A associação deste medicamento com omeprazol pode acarretar diminuição de nível sérico do omeprazol (YIN *et al*., 2004).

A associação com trazodona pode trazer risco de sedação excessiva (GALLUZZI *et al*., 2000).

O uso concomitante de *G. biloba* pode aumentar os riscos de eventos adversos causados pela risperidona, como, por exemplo, priapismo (LIN *et al*., 2007).

A associação com papaverina pode acarretar potencialização de efeitos terapêuticos e adversos (SIKORA *et al*., 1989).

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Descrever os cuidados específicos para o armazenamento do medicamento e informar o prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação, aprovado no registro, citando o número de meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito**:Após aberto, válido por \_\_\_\_\_** (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento) **Após preparo, manter \_\_\_\_\_ por \_\_\_\_** (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ingerir XXX (inserir a unidade de medida ou unidade farmacotécnica), de XXX em XXX horas, ou a critério médico. (A dose diária deve estar entre 26,4 e 64,8 mg de ginkgoflavonóides e 6,0 e 16,8 mg de terpenolactonas,  e a empresa deve informar o valor rotulado da dose diária de seu medicamento, dentro dessa faixa, conforme aprovado no dossiê de registro) (HOFFMAN, 2003; EBADI, 2006).

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento.

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário.

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;

- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);

- o volume final do medicamento preparado; e

- concentração do medicamento preparado.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;- duração de tratamento; - vias de administração;

- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas;

- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro;

- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade

de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.

Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** (para comprimidos revestidos, cápsulas e compridos de liberação modificada e outras que couber) ou **Este medicamento não deve ser cortado.** (para adesivos e outras que couber)

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, cefaléias e reações alérgicas cutâneas (hiperemia, edema e prurido) (GARCIA, 1998). Também foram relatados enjoos, palpitações, hemorragias e hipotensão (BLUMENTHAL, 1987). Casos de hemorragia subaracnóide, hematoma subdural, hemorragia intracerebral, hematoma subfrênico, hemorragia vítrea e sangramento pós-operatório foram relatados em pacientes que faziam uso de *G. biloba* isoladamente (MICROMEDEX, 2007; HAUSER *et al*. 2002; BENJAMIN *et al*., 2001; FESSENDEN *et al*., 2001; VALE, 1998; ROWIN & LEWIS, 1776).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

**10. SUPERDOSE**

Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

Informar a sigla “MS” mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.

Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil. Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro.

Inserir a expressão “Indústria Brasileira”, quando aplicável.

Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Fabricado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase “Fabricado por” e inserindo a frase “Importado por:” antes dos dados da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase “Embalado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” ou “Importado por:”, conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;

Informar, se descrito na embalagem do medicamento, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do medicamento, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Comercializado por” e incluindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

É facultativo incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias e estas empresas estejam devidamente identificadas nos dizeres legais.

Venda sob prescrição médica (para os medicamentos de venda sob prescrição médica);

Uso sob prescrição médica (para embalagens com destinação institucional);Venda proibida ao comércio (para os medicamentos com destinação institucional).

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)** (informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada)

Incluir símbolo da reciclagem de papel.

**REFERÊNCIASBIBLIOGRÁFICAS**

AHLEMEYER, B; KRIEGELSTEIN, J. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract. *American Chemical Society*; 1998: 210-20.

BENJAMIN, J; MUIR, T; BRIGGS K *et al*. A case of cerebral haemorrhage-can *Ginkgo biloba* be implicated? *Postgrad Med J* 2001; 77(904):112-3.

BIRKS, J; GRIMLEY, EJ; VAN DONGEN, M. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia [Cochrane Review]. Oxford. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002.

BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, *et al*. (eds.). *The complete German*

*Commission E Monographs* – Therapeutic guide to herbal medicines. Austin, TX: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communication; 1987.

BLUMENTHAL, M. *The ABC clinical guide to herbs.* 2003.

CALAPAI, G; CRUPI, A, FIRENZUOLI, F. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sciences.* 2000; 67:2673-83.

DE FEUDIS, FG. *Ginkgo biloba extract (EGb 761): Pharmacological activities and clinical applications.* Editions Scientifiques Elsevier, Paris, France, 1991: 68-73.

DREW, S; DAVIES, E. Effectiveness of *Ginkgo biloba* in treating tinnitus: double-blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 2001 Jan 13; 322 (7278):73.

EBADI, M. *Pharmacodynamic basis of Herbal Medicine.* 2a ed. CRC Press. 2006. 699p. 46

FESSENDEN, JM; WITTENBORN, W; CLARKE, L. *Ginkgo biloba*: A case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholescystectomy. *Am Surg*. 2001; 67(1): 33-5.

GALLUZZI S, ZANETTI O, TRABUCCHI M, et al: Coma in a patient with Alzheimer’s disease taking low-dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(5):679-680.

GARCIA, AA. *et al*. *Fitoterapia. Vademecum de Prescripción*. Plantas Medicinales. 3ª ed. Barcelona; 1998.

HAUSER, D; GAYOWSKI, T; SINGH, N. Bleeding complications precipitated by unrecognized *Ginkgo biloba* use after liver transplantation. *Transpl Int*. 2002; 15(7): 377-9.

HOFFMAN, D. *Medical Herbalism* – The science and practice of herbal medicine. 2003.

KOLTRINGER, P; EBER, O; LIND, P. Mikrozirkulation und viskoelastizitaet des vollblutes unter *Ginkgo biloba* extract. Eine plazebokonntrollierte, randomisierte Douppelblind-Studie. *Perfusion*.1989; 1:28-30.

LIN YY, CHU SJ, & TSAI SH: Association between priapism and concurrent use of risperidone and Ginkgo biloba. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10):1289-1290.

MICROMEDEX® versão 2.0. Disponível em: http:// http://www.micromedexsolutions.com. Acesso em 18/08/20014.

MILLS, S; BONES, K. *Principles and practice of phytotherapy* – modern herbal medicine, 2000.

MILLS, S; BONES, K. *The essencial guide to herbal safety*, 2005.

OTAMIRI, T; TAGESSON, C. *Ginkgo biloba* extract prevents mucosa damage associated with small intestinal ischaemia. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 24(06):666-70.

ROWIN, J; LEWIS, SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo* biloba ingestion (letter). *Neurology*. 1996; 46(6):1775-6.

SIKORA R, SOHN M, DEUTZ F-J, et al: Ginkgo biloba extract in the therapy of erectile dysfunction. *J Urol* 1989; 141:188.

VALE, S. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet.* 1998; 352(9121):36.

VAN DONGEN, M. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48 (10):1183-94.

WADA, K; ISHIGAKI, K; UEDA, K. Studies on the constitution of edible and medicinal plants.*Chem Pharm Bull* 1988; 36 (5): 1779-82.

YIN OQP, TOMLINSON B, WAYE MMY, et al: Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics* 2004; 14(12):841-850.