

2008-11-27

Reci Lipiński

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AKINETON

2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 2 mg biperydenu chlorowodorku, co odpowiada 1,8 mg biperydenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie sztywności mięśniowej, drżenia i spowolnienia ruchowego w przebiegu choroby Parkinsona.
- Leczenie zaburzeń motorycznych w zespołach pozapiramidowych: parkinsonowskich i dystonicznych, wywołanych przez neuroleptyki i podobnie działające preparaty, np. wczesnych dyskinez, akatyzi i objawów parkinsonowskich.
- Leczenie innych pozapiramidowych zaburzeń ruchowych, w tym dystonii uogólnionej i odcinkowej, np. zespołu Meige'a, kurczu powiek (*Blepharospasmus*) lub spastycznego kręczu karku (*Torticollis spasmodicus*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dawkowanie ustala się indywidualnie.

Czas stosowania zależy od rodzaju i przebiegu choroby.

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej skutecznej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo do uzyskania dawki najkorzystniejszej dla pacjenta, w zależności od efektu terapeutycznego i działań niepożądanych.

Choroba Parkinsona

Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Parkinsona wynosi 2 razy ½ tabletki na dobę (2 mg biperydenu chlorowodorku na dobę). Dawka może być zwiększana o 2 mg na dobę. Dawka

podtrzymującą wynosi ½-2 tabletki, stosowana 3-4 razy na dobę (co odpowiada 3-16 mg biperydenu chlorowodorku na dobę). Maksymalna dawka dobową wynosi 16 mg biperydenu chlorowodorku (co odpowiada 8 tabletkom na dobę).

Objawy pozapiramidowe wywołane przez inne preparaty

W leczeniu objawów pozapiramidowych spowodowanych innymi preparatami, w terapii skojarzonej z neuroleptykami, stosuje się ½-2 tabletki, od 1 do 4 razy na dobę (co odpowiada 1-16 mg biperydenu chlorowodorku na dobę) w zależności od nasilenia objawów.

Inne pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

Dostosowanie dawki powinno być odbywać się powoli, poprzez stopniowe, w odstępach tygodniowych, zwiększanie dawki początkowej 2 mg, aż do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki dobowej, która może być wielokrotnie większa od maksymalnych dawek dobowych, stosowanych w innych wskazaniach.

Dzieci: (od 3 do 15 lat)

W leczeniu objawów pozapiramidowych wywołanych innymi preparatami, w terapii skojarzonej z neuroleptykami, podaje się od 1 do 3 razy na dobę ½-1 tabletki (co odpowiada 1-6 mg biperydenu chlorowodorku na dobę).

Uwaga:

W sytuacji, gdy konieczne jest szybkie działanie preparatu, należy zastosować postać w iniekcji.

Sposób podawania:

Tabletki preparatu Akineton można dzielić. Zażywać najlepiej w trakcie lub po posiłku, popijając odpowiednio dużą ilością płynu.

Ryzyko niepożądanych działań ze strony przewodu pokarmowego jest zmniejszone, jeżeli preparat zażywa się bezpośrednio po posiłku.

Czas stosowania zależy od rodzaju i przebiegu choroby. Leczenie może mieć przebieg krótkotrwały np. w leczeniu objawów pozapiramidowych, wywołanych przez inne preparaty (szczególnie u dzieci) lub długotrwały (np. w leczeniu choroby Parkinsona)

Należy unikać nagłego przerywania stosowania preparatu. W przypadku planowanego zakończenia leczenia biperydenem, dawkę preparatu należy zmniejszać stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Mechaniczne zwężenia w obrębie przewodu pokarmowego.
- Przerost okrężnicy (*megacolon*).
- Niedrożność jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Na początku leczenia oraz, gdy dawka jest zwiększana zbyt szybko, występują działania niepożądane preparatu.

Szczególną ostrożność zaleca się podczas stosowania u pacjentów starszych, zwłaszcza z organicznymi uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia naczyniowego lub z powodu zwyrodnienia ze względu na częstą, nadmierną wrażliwość nawet na terapeutyczne dawki preparatu w tych grupach pacjentów.

Oprócz przypadków zagrożenia życia, należy unikać nagłego odstawienia preparatu, ze względu na ryzyko nawrotu choroby.

Preparaty przeciwcholinergiczne działające ośrodkowo, jak biperyden, mogą powodować zwiększone ryzyko występowania napadów drgawkowych. U pacjentów ze zwiększoną predyspozycją do występowania zaburzeń układu nerwowego preparat biperyden należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.8).

W pojedynczych przypadkach, szczególnie u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, biperyden może powodować zaburzenia układu moczowego, najczęściej zatrzymanie moczu.

Pacjenci z zatrzymaniem moczu powinni przed każdym zastosowaniem preparatu opróżnić pęcherz moczowy.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując biperyden w przypadku: gruczolaka gruczołu krokowego z resztkowym zaleganiem moczu, zatrzymania moczu, miastenii, w przypadku schorzeń mogących prowadzić do ciężkiej tachykardii oraz u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6).

Należy regularnie sprawdzać ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.8)

Obserwowano przypadki nadużywania preparatu Akineton. Zjawisko to może być spowodowane przez sporadycznie obserwowane działanie preparatu, polegające na podnoszeniu nastroju i wywoływaniu przejściowej euforii.

Jeżeli wystąpi nadmierna suchość w jamie ustnej, można ją złagodzić częstym popijaniem niewielkich ilości płynu lub żując gumę do żucia bez cukru.

Doświadczenia w stosowaniu biperydenu u dzieci są niewielkie, dotyczą przede wszystkim krótkotrwałego zastosowania w przypadku zaburzeń ruchowych spowodowanych innymi produktami leczniczymi np. neuroleptykami, metoklopramidem lub preparatami o podobnym działaniu.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy albo zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować preparatu Akineton.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Stosowanie biperydenu z innymi produktami leczniczymi działającymi przeciwocholinergicznie, np. preparatami psychotropowymi, przeciwhistaminowymi, preparatami stosowanymi w chorobie Parkinsona i preparatami rozkurczowymi, może powodować nasilenie działań niepożądanych w obrębie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

Podczas jednoczesnego przyjmowania chinidyny może dojść do nasilenia działania przeciwocholinergicznego na układ krążenia (w szczególności na przewodzenie przedsionkowo-komorowe).

Jednoczesne stosowanie lewodopy i biperydenu może nasilić dyskinezy. U pacjentów z chorobą Parkinsona, w przypadku jednoczesnego podawania biperydenu i preparatów lewodopy/karbidopy, zaobserwowano ogólne zaburzenia ruchowe, polegające na ruchach pląsawiczych.

Biperyden może nasilać dyskinezy późne, wywołane neuroleptykami. Jednakże, w przypadkach, gdy objawy zespołu parkinsonowskiego, współistniejące z dyskinezą późną, są bardzo nasilone, kontynuowanie leczenia przeciwocholinergicznego jest uzasadnione.

Ze względu na możliwość zwiększonego działania alkoholu należy unikać stosowania alkoholu podczas leczenia biperydenem.

Preparaty przeciwcholinergiczne takie, jak biperyden zmniejszają skuteczność metoklopramidu oraz preparatów podobnie działających na przewód pokarmowy.

Środki przeciwcholinergiczne mogą nasilać działania niepożądane petydyny na ośrodkowy układ nerwowy.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych, które mogłyby sugerować, że stosowanie biperidenu może wiązać się z działaniem teratogennym. Jednak wobec braku doświadczeń ze stosowaniem leku w ciąży, należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Brak danych, dotyczących przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

Produkt leczniczy może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Preparaty przeciwcholinergiczne mogą hamować laktację.

Biperyden przenika do mleka matki, osiągając takie samo stężenie, jak w osoczu matki. Podczas leczenia biperydenem zaleca się przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Preparat może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Nawet przy właściwym stosowaniu preparatu, działania niepożądane biperydeny, dotyczące ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np. uczucie zmęczenia, zawroty głowy i bierność, niezależnie od ograniczeń spowodowanych podstawowym schorzeniem wymagającym leczenia, mogą zmniejszać zdolność koncentracji i szybkość reakcji, co może stwarzać zagrożenie dla pacjentów prowadzących pojazdy i obsługujących urządzenia mechaniczne. Objawy te są nasilone w większym stopniu, jeżeli biperyden stosowany jest jednocześnie z innymi preparatami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy, środkami przeciwcholinergicznymi, a zwłaszcza z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują przede wszystkim na początku leczenia i w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawek.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje nadwrażliwości oraz w pojedynczych przypadkach skórne reakcje alergiczne.

Zaburzenia układu nerwowego:

Uczucie zmęczenia, zawroty głowy, senność, szczególnie w przypadku większych dawek: uczucie niepokoju, lęk, pobudzenie, euforia, splątanie. Niekiedy zaburzenia pamięci. Rzadko majaczenia, halucynacje, nerwowość, bóle głowy, bezsenność. Odnotowano przejściowe skrócenie snu REM (faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych), polegające na wydłużeniu czasu do momentu osiągnięcia tej fazy i procentowym zmniejszeniu udziału tej fazy w całym śnie.

W pojedynczych przypadkach obserwowano dyskinezy, ataksję, kurcze mięśniowe i zaburzenia mowy.

Pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego jest częste u pacjentów z zaburzeniami czynności mózgu i może wymagać zmniejszenia dawki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Czasem mogą wystąpić zaburzenia w oddawaniu moczu, szczególnie u pacjentów z powiększeniem gruczołu krokowego (zaleca się wtedy zmniejszenie dawki), rzadziej zatrzymanie moczu (antidotum: karbachol).

Zaburzenia oka

Zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic (*mydriasis*) ze zwiększoną wrażliwością na światło, Ze względu na możliwość wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączania, należy regularnie kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Zaburzenia serca

Tachykardia, bardzo rzadko również bradykardia.

Po podaniu pozajelitowym może wystąpić zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaparcia, zaburzenia żołądkowe, nudności.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Suchość błony śluzowej jamy ustnej, czasem z zapaleniem przyusznic (*parotitis*), obrzęk gruczołów ślinowych, zmniejszenie wydzielania potu.

W pojedynczych przypadkach odnotowano nadużywanie i uzależnienie od biperydenu, co ma związek z obserwowanym działaniem biperydenu, poprawiającym nastrój i wywołującym euforię.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Obwodowe objawy antycholinergiczne (rozszerzone, „leniwe” źrenice; suchość błon śluzowych, zaczerwienienie twarzy, przyspieszona czynność serca, atonia jelitowo-pęcherzowa, zwiększenie temperatury ciała, szczególnie u dzieci), zaburzenia układu nerwowego (podniecenie, majaczenie, splątanie, zaburzenia świadomości i(lub) halucynacje). W przypadku ciężkiego zatrucia istnieje ryzyko zapaści krążeniowej i zatrzymania oddychania.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

Jako antidotum zalecane są inhibitory acetylocholinoesterazy, a w wyjątkowych przypadkach fizostygmina, która zmniejsza objawy ośrodkowe (np. salicylan fizostygminy w przypadku dodatniego testu na fizostygminę). W zależności od ciężkości objawów może być konieczne wspomaganie krążenia i oddychania (tlenoterapia), obniżenie temperatury ciała w przypadku gorączki i cewnikowanie pęcherza moczowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona

Kod ATC: N 04 AA 02

Biperyden jest lekiem przeciwocholinergicznym o silnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. W porównaniu do atropiny, preparat ma słabe działanie przeciwocholinergiczne na obwodowy układ nerwowy. Biperyden wiąże się kompetytywnie z obwodowymi i ośrodkowymi receptorami muskarynowymi (szczególnie z receptorami M_1).

Badania na zwierzętach wykazały wpływ biperydenu na objawy parkinsonizmu (drżenie, sztywność mięśniową), wywołane przez ośrodkowo działające preparaty cholinergiczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym 4 mg biperydenu chlorowodorku 6 osobom uczestniczącym w badaniu (20-33 lata) preparat był szybko wchłaniany w czasie 27 min., osiągając maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące 5,1 ng/ml, po 1,5 godziny (wartości średnie). Według innych badań maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 1,01-6,53 i/lub 3,2-5,0 ng/ml i było osiągane po 0,5-2 godzinach.

W badaniu porównawczym, 10 młodym, zdrowym osobom ($24 \pm 4,7$ lat) oraz 8 pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona ($77,4 \pm 4,8$ lat) podano jednorazowo doustnie 4 mg biperydenu, a następnie po 7 dniach, 2 mg biperydenu dwa razy na dobę przez 6 dni. Stężenie biperydenu w osoczu mierzono 1-szego i 15-tego dnia. Maksymalne stężenie w osoczu u młodych osób wynosiło 1-szego dnia $4,3 \pm 2,6$ ng/ml (po 0,9 godziny), a 15-tego dnia $2,5 \pm 1,4$ ng/ml (po 0,8 godziny). Należy przy tym uwzględnić, że 15-tego dnia, przed pobraniem krwi, podano badanym osobom 2 mg biperydenu.

Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące $7,2 \pm 4,4$ i/lub $4,2 \pm 2,2$ ng/ml u pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono odpowiednio po $1,6 \pm 0,7$ i/lub $1,6 \pm 0,3$ godziny.

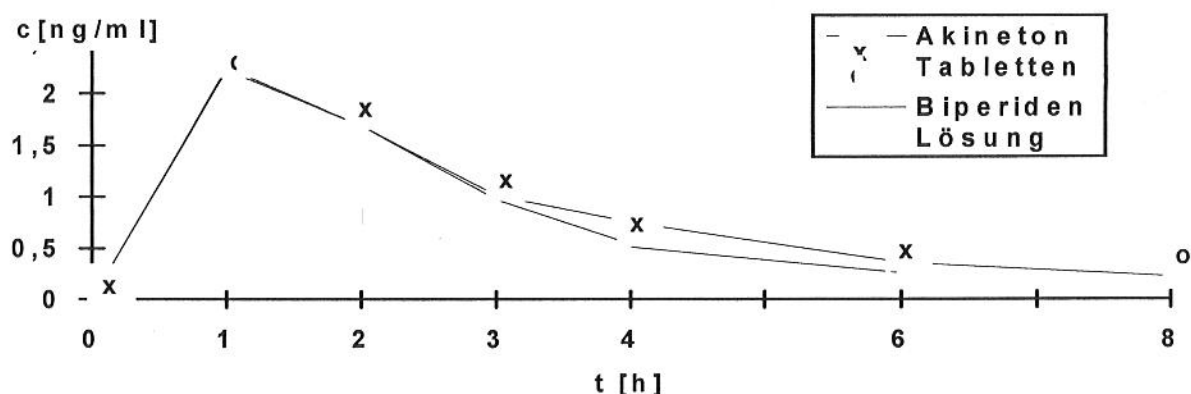
Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu ustalono po jednorazowym podaniu doustnym 4 mg biperydenu chlorowodorku (2×2 mg biperydenu chlorowodorku) pomiędzy 12 i 21 godz. u młodych osób oraz $30,2 \pm 6,4$ godz. u pacjentów w podeszłym wieku.

Przy wielokrotnym podaniu (2×2 mg biperydenu chlorowodorku przez 6 dni) stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło $24,5 \pm 8,8$ godz. u młodszych osób oraz $38,5 \pm 12,2$ godz. u pacjentów w podeszłym wieku.

Przeprowadzone w roku 1990 badanie biodostępności na 16 osobach (płci męskiej, 20-34 lata) wykazało następujące wartości po jednorazowym podaniu 4 mg biperydenu chlorowodorku w postaci 2 tabletek preparatu Akineton i dla porównania, w postaci doustnie podanego wodnego roztworu biperydenu:

	Akineton	Wodny roztwór biperydenu
Maksymalne stężenie w osoczu $C_{\max}$ (ng/ml)	$2,28 \pm 2,01$	$2,29 \pm 1,80$
Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu $t_{\max}$ (h)	$1,88 \pm 2,73$	$1,14 \pm 0,35$
Pole powierzchni pod krzywą czasu i stężenia AUC 0-24h (ng x h/ml)	$6,64 \pm 6,50$	$7,34 \pm 6,92$

Wartości średnie z przedziałem ufności.



Rys.: Wartości średnie stężenia biperydenu w osoczu w czasie po jednorazowym podaniu 2 tabletek preparatu Akineton i(lub) 0,92 ml roztworu biperydenu, co odpowiada 4 mg biperydenu chlorowodoru, n = 16.

Biperyden wiąże się z białkami osocza w 94% u kobiet i w 93% u mężczyzn.

Pozorna objętość dystrybucji wynosi $24 \pm 4,1$ l/kg.

Biperyden jest prawie całkowicie metabolizowany, nie stwierdzono obecności niezmiennego biperydenu w moczu. Główny metabolit biperydenu powstaje w wyniku hydroksylacji w pierścieniu dwucykloheptanowym (60%) oraz w wyniku częściowej hydroksylacji w pierścieniu piperidynowym (40%). Liczne metabolity (jako produkty hydroksylacji i ich konjugaty) są wydalone w równych ilościach z moczem i kałem.

Klirens osoczowy wynosił $11,6 \pm 0,8$ ml/min/kg masy ciała.

Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek.

Brak jest danych dotyczących przenikania przez łożysko.

Biperyden przenika do mleka matki, przy czym w mleku matki może osiągnąć takie samo stężenie jak w osoczu matki. Ponieważ metabolizm u noworodków nie został zbadany i nie można wykluczyć działań farmakologicznych i toksycznych, podczas leczenia biperydenem zaleca się przerwanie karmienia piersią (patrz punkt 5.3 *Toksyczny wpływ na rozród*).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Patrz punkt 4.9 Przedawkowanie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania dotyczące toksyczności przewlekłej przeprowadzone u szczurów i psów nie ujawniły żadnej toksyczności narządowej.

Genotoksyczność i karcinogenność

Badania *in vitro* i *in vivo* nie ujawniły do tej pory żadnego wpływu biperydenu na powstawanie mutacji genowych i aberracji chromosomalnych.

Długoterminowe badania karcinogenności u zwierząt nie są dostępne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Dostępne badania na zwierzętach, dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia na płodność, rozwój płodowy lub rozwój pourodzeniowy. Badania dotyczące embriotoksyczności nie ujawniły żadnego potencjalnego ryzyka powstawania wad rozwojowych oraz innej embriotoksyczności w zakresie dawek terapeutycznych.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu podczas ciąży i karmienia piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych:

Skrobia kukurydziana

Skrobia ziemniaczana

Laktoza jednowodna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Celuloza mikrokrystaliczna

Kopowidon

Talk

Magnezu stearynian

Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al zawierające 10 tabletek, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 50 tabletek (5 blistrów po 10 tabletek).

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

Desma GmbH, Peter-Sander-Str. 41b, 55252 Mainz-Kastel, Niemcy

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/1932

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

31.12.1977/17.10.2005

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

2008 -12- 15