

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Akineton, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

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 produkty lecznicze, 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 kręczy 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 podtrzymująca wynosi ½ do 2 tabletek, stosowana 3 lub 4 razy na dobę (co odpowiada 3 do 16 mg biperydenu chlorowodorku na dobę). Maksymalna dawka dobową wynosi 16 mg chlorowodorku biperydenu (co odpowiada 8 tabletkom na dobę).

Objawy pozapiramidowe wywołane przez inne produkty lecznicze

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

Inne pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

Dostosowanie dawki należy wykonywać 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 i młodzież (od 3 do 15 lat)

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

Uwaga:

W sytuacji, gdy konieczne jest szybkie działanie, należy zastosować produkt leczniczy w postaci iniekcji.

Sposób podawania:

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

Ryzyko niepożądanych działań ze strony przewodu pokarmowego jest mniejsze, jeżeli produkt leczniczy zżywa 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 produkty lecznicze (szczególnie u dzieci) lub długotrwały (np. w leczeniu choroby Parkinsona)

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku planowanego zakończenia leczenia biperydenem, dawkę produktu leczniczego 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 dawkę zwiększa się zbyt szybko, występują działania niepożądane.

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

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

Leki przeciwcholinergiczne działające ośrodkowo, jak biperyden, mogą powodować zwiększone ryzyko występowania napadów drgawkowych. U pacjentów ze zwiększoną predyspozycją do występowania zaburzeń układu nerwowego 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 produktu leczniczego opróżnić pęcherz moczowy.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując biperyden w przypadku gruczolaka gruczołu krokowego z resztkowym zaleganiem moczu, zatrzymania moczu, miastonii, 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 produktu leczniczego Akineton. Zjawisko to może być spowodowane przez sporadycznie obserwowane działanie polegające na podnoszeniu nastroju i wywoływaniu przejściowej euforii.

Jeżeli wystąpi nadmierna suchość w jamie ustnej, można ją złagodzić popijając często niewielkie ilości płynu lub żując gumę do żucia bez cukru.

Dzieci i młodzież

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

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie biperydeny z innymi produktami leczniczymi działającymi przeciwcholinergicznie, np. lekami psychotropowymi, przeciwhistaminowymi I generacji, lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona i rozkurczowymi, może powodować nasilenie działań niepożądanych w obrębie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

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

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

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

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

Leki przeciwcholinergiczne takie jak biperyden zmniejszają skuteczność metoklopramidu oraz leków podobnie działających na przewód pokarmowy.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Leki przeciwocholinergiczne mogą hamować laktację.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Akineton może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nawet przy właściwym stosowaniu produktu leczniczego, działania niepożądane biperydeny, dotyczące ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np. uczucie zmęczenia, zawroty głowy i bierność, niezależnie od ograniczeń spowodowanych podstawową chorobą wymagającą leczenia, mogą zmniejszać zdolność koncentracji i szybkość reakcji, co może stwarzać zagrożenie dla pacjentów prowadzących pojazdy i obsługujących maszyny. Objawy te są bardziej nasilone, jeżeli biperyden stosuje się jednocześnie z innymi lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy, środkami przeciwocholinergicznymi, a zwłaszcza z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Do oceny częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nie znane	(nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane mogą wystąpić przede wszystkim na początku leczenia i w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawek. Ze względu na brak danych dotyczących liczby osób przyjmujących produkt leczniczy, nie można dokładnie określić procentowej liczby spontanicznie zgłaszanych działań niepożądanych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nie znane: zapalenie przyusznic.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: nadwrażliwość.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: w przypadku większych dawek, ekscytacja, pobudzenie, lęk, dezorientacja, zespoły deliryczne, omamy, bezsenność.

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

Bardzo rzadko: nerwowość, euforia.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: uczucie zmęczenia, zawroty głowy, zaburzenia pamięci.

Bardzo rzadko: ból głowy, dyskinezy, ataksja i zaburzenia mowy, zwiększona skłonność do drgawek i napadów padaczkowych.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic (*mydriasis*) ze zwiększoną wrażliwością na światło. Może wystąpić jaskra z zamkniętym kątem przesączania (należy regularnie kontrolować ciśnienie wewnątrzgałkowe).

Zaburzenia serca

Rzadko: tachykardia.

Bardzo rzadko: bradykardia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zaburzenia żołądkowe.

Bardzo rzadko: zaparcia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: zmniejszenie wydzielania potu, wysypka alergiczna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: drgania mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: zaburzenia w oddawaniu moczu, szczególnie u pacjentów z gruczolakiem prostaty (zaleca się zmniejszenie dawki), rzadziej: zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: senność.

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 Ul. Al. Jerozolimskie 181 C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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, w tym 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 przeciwcholinergicznym o silnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. W porównaniu do atropiny, ma słabe działanie przeciwcholinergiczne na obwodowy układ nerwowy. Biperyden wiąże się kompetytywnie z obwodowymi i ośrodkowymi receptorami muskarynowymi (szczególnie z receptorami M₁).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym 4 mg sześciu osobom uczestniczącym w badaniu (20-33 lata), chlorowodorek biperydenu wchłaniał się szybko, 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 osiągnięte 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. i 15. dnia. Maksymalne stężenie w osoczu u młodych osób wynosiło 1. dnia $4,3 \pm 2,6$ ng/ml (po 0,9 godziny), a 15. dnia $2,5 \pm 1,4$ ng/ml (po 0,8 godziny). Należy przy tym uwzględnić, że 15. dnia, przed pobraniem krwi, podano badanym osobom 2 mg biperydenu. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące $7,2 \pm 4,4$ i $4,2 \pm 2,2$ ng/ml u pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono odpowiednio po $1,6 \pm 0,7$ i $1,6 \pm 0,3$ godziny.

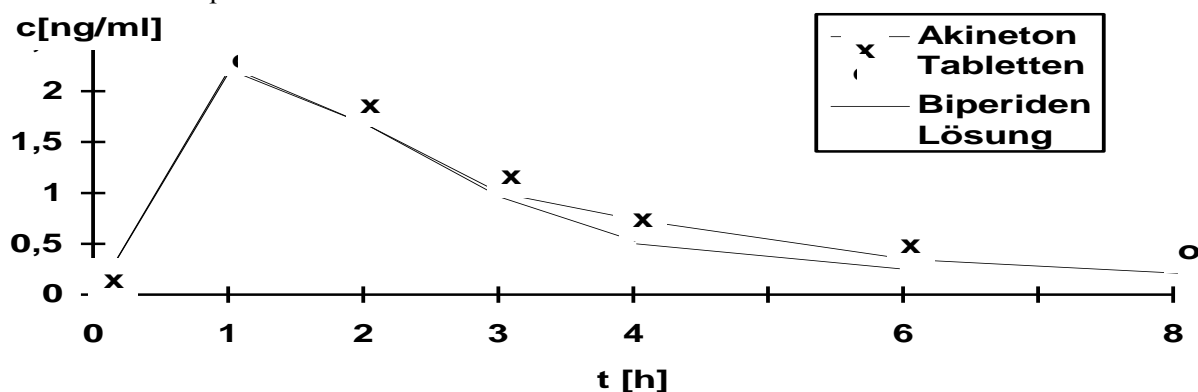
Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu ustalono po jednorazowym podaniu doustnym 4 mg biperydenu chlorowodoru (2 x 2 mg biperydenu chlorowodoru) pomiędzy 12 i 21 godz. u młodych osób oraz $30,2 \pm 6,4$ godz. u pacjentów w podeszłym wieku.

Przy wielokrotnym podaniu (2 x 2 mg chlorowodoru biperydenu 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 u 16 osób (płci męskiej, 20-34 lata) wykazało następujące wartości po jednorazowym podaniu 4 mg chlorowodoru biperydenu w postaci 2 tabletek produktu leczniczego 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 produktu leczniczego Akineton i (lub) 0,92 ml roztworu biperydenu, co odpowiada 4 mg chlorowodoru biperydenu, n = 16.

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

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

Biperiden jest prawie całkowicie metabolizowany, nie stwierdzono obecności niezmienionego związku w moczu. Główny metabolit powstaje w wyniku hydroksylacji w pierścieniu bicykloheptanowym (60%) oraz w wyniku częściowej hydroksylacji w pierścieniu piperydynowym (40%). Liczne metabolity (związki hydroksylowane i produkty ich sprzęgania) są wydalane 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.

Biperiden przenika do mleka kobiecego, przy czym w mleku może osiągnąć takie samo stężenie jak w osoczu. 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 rakotwórczość

Badania in vitro i in vivo nie ujawniły dotychczas wpływu biperydenu na powstawanie mutacji genowych i aberracji chromosomalnych.

Długotokresowe badania rakotwórczości 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 ryzyka powstawania wad rozwojowych ani innej embriotoksyczności w zakresie dawek terapeutycznych.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego 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 (K 28)
Talk
Magnezu stearynian
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

50 szt. (5 blistrów po 10 szt.)

6.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr R/1932

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.1977 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.06.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO