

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AKINETON SR 4 mg, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 4 mg biperydenu chlorowodoru, co odpowiada 3,6 mg biperydenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i sól.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

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, zespołu Meige'a, kurczu powiek (*Blepharospasmus*) lub spastycznego kręczy karku (*Torticollis spasmodicus*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie ustala się indywidualnie.

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.

Leczenie produktem leczniczym Akineton SR 4 mg należy rozpoczynać od podawania tabletek 2 mg innej postaci farmaceutycznej produktu leczniczego (Akineton) i następnie stopniowo zwiększać dawkę, indywidualnie dla każdego pacjenta. Po ustaleniu optymalnej dawki dobowej biperydenu w tabletkach, można zmienić leczenie na podawanie biperydenu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (Akineton SR 4 mg).

Zazwyczaj stosowana dawka dobową dla dorosłych wynosi od 1 do 3 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada 4-12 mg chlorowodoru biperydenu). Maksymalna dawka dobową wynosi 4 tabletki o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada 16 mg chlorowodoru biperydenu).

Tabletki należy przyjmować w równych odstępach czasu w ciągu dnia, przy czym pierwszą tabletkę produktu Akineton SR 4 mg należy przyjąć rano.

Uwaga:

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

Sposób podawania

Tabletek Akineton SR 4 mg nie należy dzielić. Tabletki należy połykać w całości, bez żucia i rozgryzania, popijając odpowiednio dużą ilością płynu.

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

Czas stosowania zależy od rodzaju i przebiegu choroby. Leczenie może mieć przebieg krótko- lub długotrwały.

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku planowanego zakończenia leczenia biperydenem, dawkę produktu leczniczego należy zmniejszać stopniowo.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Akineton SR 4 mg jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Mechaniczne zwężenia w obrębie przewodu pokarmowego.
- Przerost okrężnicy (*megacolon*).
- Niedrożność jelit.
- Stosowanie u dzieci.

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 przeciwocholinergiczne 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, 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 produktu leczniczego Akineton SR 4 mg. 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.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 produktów lewodopy lub karbidopy, zaobserwowano ogólne zaburzenia ruchowe, polegające na ruchach płasawicznych.

Biperyden może nasilać dyskinezy późne, wywołane neuroleptykami. Jednakże, w przypadkach, gdy objawy zespołu parkinsonowskiego, współistniejące 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 biperydeny może wiązać się z działaniem teratogennym. Jednak wobec braku doświadczeń ze stosowaniem biperydeny 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 przeciwcholinergiczne 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

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

Nawet przy właściwym stosowaniu produktu leczniczego, działania niepożądane biperydenu, 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 przeciwcholinergicznymi, 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	($< 1/10\ 000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona 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

Nieznana: 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 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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: N04AA02

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 biperydeny na objawy parkinsonizmu wywołane przez ośrodkowo działające leki cholinergiczne (drżenie, sztywność mięśniową).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Całkowita biodostępność po podaniu jednakowych dawek dobowych biperydenu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu lub w tabletkach o uwalnianiu natychmiastowym jest prawie taka sama, przy czym, w przypadku produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu, początek działania następuje później, w związku z farmakokinetycznie rozpoznawalnym, opóźnionym uwalnianiem substancji czynnej.

Parametry farmakokinetyczne 4 mg biperydenu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu badano po podaniu jednorazowym (n=23), w stanie stacjonarnym (n=24) i po podaniu wielokrotnym na czczo lub po posiłku (n=24).

Po podaniu jednorazowym maksymalne stężenie biperydenu w osoczu wynosiło $C_{max} = 1,49$ ng/ml, w czasie do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu $T_{max} = 8,8$ h. Obserwowane po 24 godzinach po podaniu, stężenie biperydenu w osoczu wynosiło 0,69 ng/ml.

Po podaniu wielokrotnym jednej tabletki o przedłużonym uwalnianiu (4 mg biperydenu), po 7 dniach podawania, w przerwie między dawkami, uzyskano przed podaniem kolejnej dawki stężenie 0,39 ng/ml. Stężenie C_{max} w przerwie między dawkami, wynoszące 1,17 ng/ml, uzyskuje się po $T_{max} = 6,75$ godzin po podaniu.

W stanie stacjonarnym (1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu przez 6 dni), u 24 młodych osób poddanych badaniu okres półtrwania w osoczu wynosił pomiędzy 11,7 godziny (minimum) a 19,8 godziny (maksimum).

Biodostępność biperydenu po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu po posiłku i po podaniu na czczo (pierwszy posiłek 5 godz. po podaniu) była podobna.

Różnice stężenia maksymalnego w osoczu (C_{max}), czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia do czasu AUC_7 (AUC w przedziale 24-godzinny) po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym po posiłku, w porównaniu do podawania tabletek na czczo, wynosiły odpowiednio:

C_{max} : 3,2 ng/ml vs. 2,6 ng/ml,

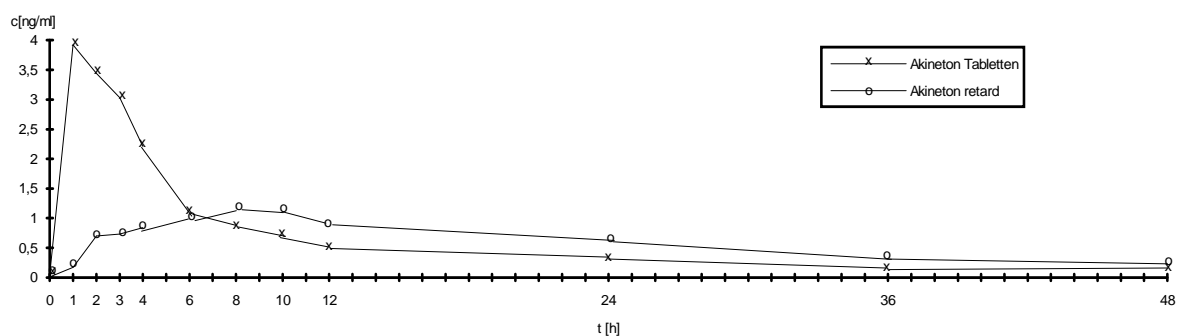
t_{max} : 6,2 h vs. 6,7 h,

AUC_7 : 63,4 vs. 68,6 ng x h/ml.

Przeprowadzone w roku 1992 badanie biodostępności na 23 osobach płci męskiej (24-35 lat) wykazało następujące wartości przy jednorazowym podaniu 4 mg chlorowodoru biperydenu w postaci 1 tabletki (4 mg) produktu Akineton SR 4 mg o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z 2 tabletkami produktu Akineton (4 mg):

	Akineton SR 4 mg (wartość średnia z odchyleniem standardowym)	Akineton (wartość średnia z odchyleniem standardowym)
Maksymalne stężenie w osoczu C_{max} (ng/ml)	1,49 ± 1,16	4,42 ± 2,92
Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu t_{max} (h)	8,78 ± 4,21	1,57 ± 0,73
Pole powierzchni pod krzywą czasu i stężenia AUC 0-24h (ng x h/ml)	29,02 ± 31,460	28,44 ± 32,46

Wartości średnie z przedziałem ufności (minimum, maksimum).



Rys.: Wartości średnie stężenia biperydenu w osoczu w czasie po jednorazowym podaniu jednej tabletki Akineton® SR 4 mg i (lub) 2 tabletek Akineton 2 mg, co odpowiada 4 mg chlorowodoru biperydenu, n = 23.

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 niezmetabolizowanego 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 biperidenem zaleca się przerwanie karmienia piersią (patrz punkt 5.3 „Toksyczny wpływ na reprodukcję”).

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.

Długookresowe 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

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Woda oczyszczona

Skład otoczki:

Hypromeloza (typ 2910; 6 mPa x s)
Hypromeloza (typ 2910; 15 mPa x s)
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400
Makrogol 6000
Sodu dokuzynian
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

- 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (3 blistry po 10 tabletek)
- 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (6 blistrów po 10 tabletek)
- 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (10 blistrów po 10 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/8842

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.06.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO