

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Akineton 5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje (ena ampula) vsebuje 5 mg biperidenijevega laktata, kar ustreza 3,9 mg biperidena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

- Parkinsonski sindromi, zlasti simptomatika z rigorjem in tremorjem
- Medikamentožno povzročeni ekstrapiramidni simptomi

Opozorilo:

Raztopina za injiciranje je posebej primerna, kadar je potreben hiter začetek delovanja ter za uvodno zdravljenje hudih primerov parkinsonizma.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je treba odmerjati individualno.

Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim odmerkom in ga povečevati, dokler ni dosežen za bolnika najugodnejši odmerek.

Odmerjanje

Veljajo naslednje smernice za odmerjanje:

Parkinsonizem

Na začetku zdravljenja je mogoče v hudih primerih ter pri okulogirni krizi uporabiti 10-20 mg biperidenijevega laktata (= 2-4 ml raztopine za injiciranje) intramuskularno ali počasi intravensko, razporejene v več odmerkov čez dan.

Medikamentožno povzročeni ekstrapiramidni simptomi

Odrasli

Od 2,5 do 5 mg biperidenijevega laktata (= od 0,5 do 1 ml raztopine za injiciranje) naenkrat intramuskularno ali **počasi** intravensko.

Če je potrebno, je mogoče čez 30 minut ponovno injicirati enak odmerek.

Največji dnevni odmerek je 10 do 20 mg biperidenijevega laktata (= od 2 do 4 ml raztopine za injiciranje).

Pediatrična populacija

Otroci do 1 leta:	1 mg biperidenijevega laktata (0,2 ml)
Otroci od 2 do 15 let:	2 mg biperidenijevega laktata (0,4 ml)
Mladostniki od 16 do 18 let:	odmerek kot za odrasle

Injicirajte **počasi** intravensko.

Če simptomi med injiciranjem izginejo, je treba injiciranje prekiniti.

Če je potrebno, je mogoče čez 30 minut ponovno injicirati enak odmerek.

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic in jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic je potrebno previdno odmerjanje. Zdravljenje je potrebno začeti z najnižjim odmerkom in ga nato počasi povečevati glede na odziv bolnika.

Starejši ljudje

Pri starejših ljudeh je potrebna previdnost, še posebno pri tistih, ki imajo simptome organske možganske bolezni (z žilnim ali degenerativnim vzrokom) in pri tistih s povečano nagnjenostjo k možganskim krčem. Starejši ljudje so bolj občutljivi na antiholinergično zdravljenje. Zdravljenje je potrebno začeti z najnižjim odmerkom in ga nato počasi povečevati glede na odziv bolnika.

Način uporabe

Raztopino za injiciranje je treba injicirati intramuskularno ali počasi intravensko. Zdravilo, ki po odprtju morda ostane, je treba zavreči.

Trajanje zdravljenja je odvisno od vrste in poteka bolezni in lahko traja od kratkotrajnega dajanja (posebej pri otrocih) do dolgotrajnega zdravljenja oz. dokler zdravljenja ni mogoče nadaljevati s peroralnimi oblikami zdravila ali ga končati.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Akineton ne smejo uživati/dobivati bolniki, ki imajo:

- nezdravljen glavkom z ozkim zakotjem,
- mehanične stenoze v prebavilih,
- megakolon,
- ileus.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki se pojavijo zlasti na začetku zdravljenja in pri hitrem povečevanju odmerka. Razen v primeru pojava vitalnih zapletov se je treba nenadni prekinitvi izogibati zaradi nevarnosti čezmerne protiregulacije.

Zdravilo Akineton se sme le posebej previdno uporabljati pri boleznih, ki lahko povzročijo nevarne tahikardije. Starejši bolniki, posebej takšni z možganskimi spremembami žilne ali degenerativne narave, so pogosto bolj občutljivi na terapevtske odmerke učinkovine. Centralno delujoči antiholinergiki, kakršen je biperiden, lahko povečajo tveganje za epileptične napade. Pri bolnikih, ki so bolj nagnjeni k spazmom, je treba zdravilo Akineton odmerjati previdno (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z zastajanjem urina je potrebno zdravilo Akineton uporabljati previdno. V primerih zastoja urina mora bolnik/bolnica izprazniti mehur pred vsako uporabo/injekcijo biperidena.

Zdravilo Akineton se sme le posebej previdno uporabljati pri adenomu prostate z rezidualnim urinom. V posameznih primerih lahko biperiden, zlasti pri bolnikih s hipertrofijo prostate, povzroči težave z uriniranjem, redkeje zastoj urina.

Če se pojavi izrazita suhost ust, jo je mogoče ublažiti s pogostim pitjem majhnih količin tekočin ali z žvečenjem žvečilnega gumija brez sladkorja.

Zdravilo Akineton se sme le posebej previdno uporabljati pri miasteniji gravis. Očesni tlak je treba redno kontrolirati (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Akineton se sme le posebej previdno uporabljati v času nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Izkušnje z biperidenom pri otrocih so omejene in veljajo predvsem za omejeno kratkotrajno uporabo pri medikamentozno povzročenih distonijah (npr. zaradi nevroleptikov, metoklopramida in analognih spojin), ki se lahko pojavijo kot neželeni učinki ali simptomi zastrupitve.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml raztopine za injiciranje (ena ampula), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija biperidena z drugimi antiholinergičnimi zdravili, npr. psihofarmaki, antihistaminiki, antiparkinsoniki in spazmolitiki, lahko okrepi centralne in periferne neželene učinke.

Sočasna uporaba kinidina lahko okrepi antiholinergične učinke na srce in ožilje (še posebej na atrioventrikularno prevajanje).

Sočasna uporaba levodope in biperidena lahko stopnjuje diskinezije. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo so med sočasno uporabo biperidena in pripravkov levodope/karbidope opažali generalizirano horeiformno prizadetost gibanja.

Zdravilo Akineton lahko intenzivira tardivno diskinezijo, nastalo zaradi nevroleptikov. Toda v primerih, ko tardivna diskinezija že obstaja, so lahko parkinsonski simptomi tako izraziti, da je nadaljevanje antiholinergične terapije upravičeno.

Antiholinergiki lahko stopnjujejo neželene učinke petidina na osrednje živčevje.

Med uporabo biperidena se lahko poveča učinek alkohola.

Antiholinergiki, kakršen je biperiden, antagonizirajo učinek metoklopramida in podobno delujočih spojin na prebavila.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah smete zdravilo Akineton uporabiti le po natančni oceni tveganj in koristi, kajti izkušnje z uporabo med nosečnostjo niso dokumentirane.

Dojenje

Antiholinergiki lahko ovirajo laktacijo. Biperiden prehaja v materino mleko in lahko v njem doseže enako koncentracijo kot v materini plazmi. Ker način in obseg presnove pri novorojenčkih nista znana in ker ni mogoče izključiti farmakološko-toksikoloških učinkov, naj bi ženska praviloma nehala dojeti.

Podatkov o prehajanju skozi placentu ni.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi neželenih učinkov na osrednje in periferno živčevje, npr. zaspanosti, upočasnjenosti, utrujenosti, vrtoglavice in omotice, lahko ta zdravila, tudi če so uporabljena po navodilih, spremenijo reakcijske sposobnosti v tolikšni meri, da se, ne glede na omejitev zaradi osnovne bolezni, zmanjša zmožnost za aktivno udeležbo v cestnem prometu, za delo s stroji ali delo brez trdne opore. To še v večji meri velja ob sočasni uporabi drugih centralno delujočih zdravil, antiholinergikov in še posebej alkohola.

4.8. Neželeni učinki

Ocena neželenih učinkov je narejena na osnovi naslednjih pogostnosti:

Zelo pogosti	($\geq 1/10$)
Pogosti	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Redki	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Zelo redki	($< 1/10.000$)
Neznana	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki se lahko pojavijo zlasti v zgodnjih obdobjih zdravljenja in še posebej pri prehitrem povečevanju odmerka. Odstotka pogostnosti pri spontano poročanih neželenih učinkih ni mogoče natančno določiti zaradi neznanega števila uporabnikov.

Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana: parotitis

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: preobčutljivost

Psihiatrične motnje

Redki: V primerih visokih odmerkov: nemir, vznemirjenost, strah, zmedenost, delirij, halucinacije, nespečnost. Pri bolnikih z okvaro možganov se pogosto pojavi nemir, kar lahko zahteva zmanjšanje odmerka. Poročali so o začasnem skrajšanju faze spanja REM (faze spanja s hitrim gibanjem zrkel), za kar je značilen daljši čas, da bolnik doseže to fazo, obenem pa se zmanjšanja delež te faze v celotnem spanju.

Zelo redki: nervoznost, euforia

Bolezni živčevja

Redki: utrujenost, vrtoglavica in okvara spomina

Zelo redki: glavobol, diskinezija, ataksija in motnje govora, povečana dovzetnost za epileptične napade in konvulzije

Očesne bolezni

Zelo redki: motnje akomodacije, midriaza, fotofobija. Lahko se pojavi glavkom zaprtega kota (preverjanje intraokularnega tlaka).

Srčne bolezni

Redki: tahikardija

Zelo redki: bradikardija, padec krvnega tlaka, ki se lahko pojavi zaradi parenteralnega dajanja zdravila

Bolezni prebavil

Redki: suha usta, navzea, želodčne težave

Zelo redki: obstipacija

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: zmanjšana perspiracija, alergijski izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in veznega tkiva

Redki: mišično trzanje

Bolezni sečil

Zelo redki: disurija, še posebej pri bolnikih z adenomi prostate (zmanjšanje odmerka), redkeje zastoj urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: zaspanost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9. Preveliko odmerjanje

a) Simptomi prevelikega odmerjanja

Slika zastrupitve je načeloma podobna zastrupitvi z atropinom. Obsegajo periferne antiholergične simptome (razširjene in upočasnjene zenice, suhost sluznic, pordelost obraza, povečanje srčne frekvenca, atonijo črevesja in mehurja, zvišano temperaturo, posebej pri otrocih) in motnje osrednjega živčevja (npr. vznemirjenost, delirij, zmedenost, spominske motnje in/ali halucinacije). Pri hudih zastrupitvah obstaja nevarnost odpovedi obtočil in centralne paralize dihanja.

b) Terapevtski ukrepi pri predoziranju

Priporočen antidot so zaviralci acetilholinesteraze, zlasti fizostigmin, ki vpliva tudi na centralno povzročene simptome (npr. fizostigminijev salicilat v primeru pozitivnega fizostigminskega testa). Če je potrebno, glede na simptome, vzdržujte srčno in dihalno (ventilacija s kisikom) funkcijo, poskrbite za odvajanje toplote v primeru zvišane telesne temperature in vstavite urinski kateter.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na živčevje, antiparkinsoniki, antiholinergiki, terciarni amini, oznaka ATC: N04AA02

Biperiden je pretežno centralno delujoč antiholinergik. Deluje tudi periferno, vendar je to delovanje v primerjavi z atropinom majhno. Biperiden se kompetitivno veže na periferne in centralne muskarinske receptorje (zlasti M_1).

V poskusih na živalih biperiden vpliva na stanja, podobna parkinsonskim (tremor, rigor), ki jih povzročajo centralno delujoči holinergiki.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Podatkov o absorpciji in koncentraciji v plazmi po intramuskularni uporabi ni.

Po intravenski uporabi je koncentracija v plazmi homogeno višja kot pri peroralni uporabi in se zmanjša dvofazno z razpolovnim časom približno 1,5 ure za prvo in približno 24 ur za končno fazo. Terminalni razpolovni čas plazemske eliminacije pri enkratni intravenski uporabi 4 mg biperidenijevega laktata je bil 24,3 ure (srednja vrednost 6 preiskovancev, 23-27 let).

Po peroralni uporabi 4 mg biperidenijevega klorida pri 6 preiskovancih (20-33 let) je resorpcija po latenčnem času 27 minut potekla hitro in največja koncentracija v plazmi 5,1 ng/ml je bila dosežena po 1,5 ure (povprečje). Po drugih raziskavah je bila največja koncentracija v plazmi 1,01-6,53 oz. 3,2-5,0 ng/ml, izmerjena po 0,5-2 urah.

V primerjalni raziskavi je deset mladih, zdravih preiskovancev ($24 \pm 4,7$ let) in osem starejših bolnikov s Parkinsonovo boleznijo ($77,4 \pm 4,8$ let) dobilo 4 mg biperidena enkrat peroralno, potem pa 7 dni pozneje 2 mg biperidena dvakrat na dan 6 dni. Vsebnost biperidena v plazmi so določili 1. in 15. dan. Največja koncentracija v plazmi je bila pri mladih preiskovancih 1. dan $4,3 \pm 2,6$ ng/ml (po 0,9 ure) in 15. dan $2,5 \pm 1,4$ ng/ml (po 0,8 ure). Pri tem je treba upoštevati, da so 15. dan še pred odvzemom krvi dobili 2 mg biperidena. Največja koncentracija $7,2 \pm 4,4$ oz. $4,2 \pm 2,2$ ng/ml pri starejših bolnikih je bila izmerjena po $1,6 \pm 0,7$ oz. $1,6 \pm 0,3$ ure.

Biološka uporabnost

Podatkov o biološki uporabnosti po intramuskularni uporabi ni.

Porazdelitev

Biperiden se je na beljakovine v plazmi pri ženskah vezal 94%, pri moških pa 93%. Navidezni volumen porazdelitve je bil $24 \pm 4,1$ l/kg.

Biotransformacija

Biperiden se skoraj popolnoma presnovi; nespremenjenega biperidena v urinu niso ugotovili. Glavni presnovek biperidena nastane s hidrosilacijo na bicikloheptanskem obroču (60%), poleg tega deloma poteka tudi hidrosilacija na piperidinskem obroču (40%). Biperiden se skoraj popolnoma presnovi. Številni presnovki (v obliki hidrosilacijskih spojin in njihovih konjugatov) se približno polovico izločijo v urinu in polovico v blatu.

Izločanje

Ugotovljeni terminalni razpolovni čas plazemske eliminacije po enkratni peroralni uporabi 4 mg biperidenijevega klorida (2 x 2 mg biperidenijevega klorida) je bil pri mladih preiskovancih od 12 do 21 ur, pri starejših bolnikih $30,2 \pm 6,4$ ure. V stanju dinamičnega ravnovesja (2 x 2 mg biperidenijevega klorida 6 dni) so bili razpolovni časi pri mlajših preiskovancih $24,5 \pm 8,8$ ure, pri starejših bolnikih pa $38,5 \pm 12,2$ ure.

Plazemski očistek je bil $11,6 \pm 0,8$ ml/min/kg telesne teže.

Farmakokinetični podatki za bolnike z omejenim delovanjem jeter in ledvic niso znani.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

a) Toksičnost enkratnega odmerka

LD₅₀ po peroralnem dajanju je bila določena pri miših (545 mg/kg), pri podganah (750 mg/kg) in pri psih (340 mg/kg), po i.p. dajanju je bila določena pri podganah (270 mg/kg) in po i.v. dajanju pri miših (56 mg/kg) in psih (222 mg/kg) ter pri subkutanem dajanju pri miših (195 mg/kg). V študijah akutne toksičnosti je biperiden pokazal široko varnostno območje pri vseh treh vrstah raziskovanih živali.

b) Toksičnost ponavljajočih odmerkov

Raziskave kronične toksičnosti pri podganah in psih niso pokazale znakov toksičnih učinkov za organe.

c) Mutageni in karcinogeni potencial

Raziskave biperidena *in vivo* in *in vitro* niso odkrile znakov mutagenega ali klastogenega učinka. Dolgoročnih raziskav na živalih o tumorigenem potencialu biperidena ni.

d) Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Biperiden na živalih ni bil dovolj testiran glede toksičnih učinkov na reprodukcijo. Raziskav o učinkih na plodnost, plod in postnatalni razvoj ni. Študije embriotoksičnosti niso odkrile teratogenega potenciala ali drugih embriotoksičnih lastnosti v območju terapevtskega odmerjanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

natrijev laktat
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ni znanih inkompatibilnosti.

6.3. Rok uporabnosti

5 let

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

V škatli je 5 ampul po 1 ml raztopine za injiciranje. Ampule so iz brezbarvnega stekla z belo piko na vratu ampule.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Desma GmbH
Peter-Sander-Str. 41 B
D-55252 Mainz-Kastel
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00130/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.12.1995

Datum zadnjega podaljšanja: 13.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.07.2018