

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AKINETON 2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 2 mg biperideenihydrokloridia
Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, litteä tabletti, toisella puolella ristiurre, halk. 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kaikki Parkinsonin taudin muodot, neuroleptisten aineiden aiheuttamat ekstrapyramidaalioireet.

4.2 Annostus ja antotapa

Optimaalisen hoitoannoksen määrittäminen: alkuannosta 1/2 tablettia 2 kertaa päivässä nostetaan asteittain 1 tablettiin 3 kertaa päivässä. Tätä annostusta jatketaan muutamia päiviä, minkä jälkeen annosta nostetaan hitaasti, kunnes hoitovaste on saavutettu. Tämän jälkeen annosta alennetaan vähitellen, kunnes potilaan tila uudelleen huononee. Optimaalinen hoitoannos on suurimman käytetyn ja sen annoksen välillä, jota annettaessa potilaan tila huononi. Mikäli Akineton-hoidon aikana ilmenee ns. käänteisefektiä, ts. parkinsonismioireiden voimistumista, se on merkki siitä, että annostus on liian suuri.

Aivoarterioskleroottisille potilaille, vanhuksille ja sekavuuteen taipuville potilaille suositellaan annoksen korottamista hitaasti, koska he reagoivat herkästi lääkaineisiin.

Nopean vaikutuksen aikaansaamiseksi ja vaikeiden oireiden kumoamiseksi voidaan käyttää im-injektiohoitoa. Iv-antoa suositellaan vain vaikeissa tapauksissa, ja tällöin erittäin hitaasti.

Edellä olevan mukaisesti hoitoannos on eri tapauksissa seuraava:

Parkinsonismi. 1/2-2 tabl. 3-4 kertaa päivässä (enintään 16 mg päivässä), 2(-4) inj. im tai erittäin hitaasti iv tasaisin välein päivän kuluessa.

Lääkkeiden aiheuttamat ekstrapyramidaalioireet. Aikuiset 1/2 - 1 (-2) tabl. 1 - 4 kertaa päivässä, korkeintaan 9 tabl. vuorokaudessa; 1/2-1 (-2) inj. im tai erittäin hitaasti iv.

Lapset: 3-15 v. 1/2-1 tabl. 3 kertaa päivässä; 1/2-1 inj. hitaasti iv. osittain glukoosiliuokseen kombinoiden.

4.3 Vasta-aiheet

Ehdottomat: Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille; hoitamaton ahdaskulmaglaukooma, ruoansulatuselimien mekaaninen stenoosi, megakolon.

Suhteelliset: Eturauhaskasvain.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia ilmenee etenkin hoidon alussa ja mikäli annosta suurennetaan liian nopeasti. Hoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää paitsi jos on kyseessä henkeä uhkaava komplikaatio.

Vanhuspotilailla, erityisesti henkilöillä, joilla on serebraalisia leesioita (vaskulaarinen tai degeneratiivinen), saattaa herkkyys lisääntyä usein valmisteen terapeuttisillakin annoksilla. Eläintutkimusten perusteella on havaittu, että Akinetonin kaltaiset sentraalisesti vaikuttavat lääkeaineet voivat lisätä taipumusta epileptistyyppiseen kohtaukseen. Lääkäreiden pitäisi ottaa tämä huomioon hoidettaessa henkilöitä, joilla on taipumuksia ko. kohtauksiin. Tuoreen sydäninfarktin yhteydessä on sydämen lyöntitiheyttä seurattava tarkoin. Akinetonin väärinkäyttöä on havaittu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistettäessä Akineton muihin antikolinergisiin psykotrooppisiin lääkeaineisiin, antihistamiineihin, Parkinson-lääkkeisiin ja spasmolyytteihin, keskushermostolliset ja perifeeriset sivuvaikutukset voivat potentoitua. Kun Akinetonia annetaan samanaikaisesti kinidiinin kanssa, antikolinerginen vaikutus saattaa potentoitua (erityisesti AV-johtuminen).

Levodopan ja Akinetonin samanaikainen anto voi potentoida dyskinesiaa. Akineton saattaa vahvistaa neuroleptien aiheuttamaa tardiivia dyskinesiaa.

Sentraalisesti vaikuttavana valmisteenä Akineton voi potentoida alkoholin vaikutuksia.

Antikolinergit kuten Akineton vähentävät metoklopramidin ja muiden samankaltaisten gastrointestinaalikanavaan vaikuttavien yhdisteiden tehoa.

Biperideeni vähentää suolen toimintaa ja voi hidastaa joidenkin lääkeaineiden, kuten erytromysiinin ja penisilliinin imeytymistä ja lisätä niiden entsymaattista inaktiivisuutta.

Biperideeni voi pahentaa kohtausoireita niillä epilepsiapotilailla, joiden kohtausoireet ovat olleet hyvin kontrollissa antikonvulsivisen lääkehoidon ansiosta.

4.6 Raskaus ja imetys

Kliinistä tietoa biperideenin vaikutuksista raskauden aikana on rajoitetusti. Raskauden aikana ja erityisesti raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana Akinetonia tulisi käyttää vain tarkasti harkiten.

Antikolinergit voivat estää maidon eritystä, mutta nimenomaan biperideenistä ei ole riittävästi tutkimuksia. Akineton erittyy äidinmaitoon ja pitoisuudet saattavat olla yhtä suuret kuin äidin

plasmassa. Koska vastasyntyneiden aineenvaihduntaa ei tunneta riittävästi eikä farmakologisia ja toksikologisia vaikutuksia voida sulkea pois, imetystä ei suositella Akinetonin käytön aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Varsinkin jos Akinetonia otetaan yhdessä muiden sentraalisesti vaikuttavien aineiden, antikolinergien tai alkoholin kanssa, sentraaliset ja perifeeriset sivuvaikutukset voivat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen (> 1/10)

Yleinen (\geq 1/100, <1/10)

Melko harvinainen (\geq 1/1 000, < 1/100)

Harvinainen (\geq 1/10 000, < 1/1 000)

Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Sivuvaikutuksia voi esiintyä erityisesti hoidon alussa ja jos annostusta lisätään liian nopeasti. Spontaanisti ilmoitettujen sivuvaikutusten esiintymistiheyttä ei voida määrittää tarkasti, koska käyttäjien määrää ei tiedetä.

Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Tuntematon	parotiitti
Immuunijärjestelmän häiriöt	Hyvin harvinainen	yliherkkyys
Psykkiset häiriöt	Harvinainen	suuremmilla annoksilla jännitys, levottomuus, pelko, sekavuus, harhaisuus, hallusinaatiot, unettomuus, keskushermoston yliaktivaatiota on harvoin todettu potilailla, joiden aivot toiminta on heikentynyt; tämä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä REM-unen (vilkeunen) väliaikaista vähenemistä on raportoitu; tyypillisesti REM-uneen siirtymiseen tarvittava aika pitenee ja tämän univaiheen prosenttiosuus kokonaisuniajasta pienenee
	Hyvin harvinainen	hermostuneisuus, euforia
Hermosto	Harvinainen	väsymys, huimaus, muistivaikkeudet

	Hyvin harvinainen	päänsärky, dyskinesia, ataksia, puhehäiriöt, taipumus aivoperäisiin kohtausoireisiin ja kouristuksiin
Silmät	Hyvin harvinainen	akkomodaatiohäiriö, mydriaasi, valoherkkyys, ahdaskulmaglaukooma (silmanpaineen seuranta huomioitava)
Sydän	Harvinainen	takykardia
	Hyvin harvinainen	bradykardia
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	suun kuivuminen, pahoinvointi, mahaoireet
	Hyvin harvinainen	ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinainen	hikoilun väheneminen, allerginen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	virtsaamishäiriöt, erityisesti potilailla, joilla on eturauhasen liikakasvua (annoksen pienentäminen), virtsaumpi (erittäin harvinainen)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	uneliaisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ovat samanlaiset kuin atropiini- ja antikolinergisissä eli perifeerisissä antikolinergisissä oireissa (laajat, hitaasti reagoivat silmäterät, kuivat limakalvot, kasvojen punoitus, sykkeen kiihtyminen, rakon ja suoliston toiminnan heikkous, lämmön nousu, etenkin lapsilla) ja keskushermostoperäiset oireet (agitaatio, delirium, sekavuus, tajunnan hämärtyminen ja/tai hallusinaatiot). Voimakkaassa myrkytyksessä on vaarana verenkierto- ja hengityskollapsi.

Hoitotoimet yliannostuksessa: suositeltavia antidootteja ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjät,

etenkin fysostigmiini, joka tunkeutuu aivoselkäydinnesteeseen ja lievittää keskushermostoperäisiä oireita. Tarvittaessa, riippuen oireiden vaikeusasteesta, tulee kardiovaskulaarista ja hengitystoimintaa (happi) avustaa, ruumiinlämpöä alentaa ja rakko tyhjentää katetroimalla. Diatsepaami sopii potilaan rauhoittamiseen. Koska biperideeni hidastaa mahan tyhjentymistä, mahahuuhtelusta voi olla hyötyä vielä kahdeksan tunninkin päästä yliannoksen nauttimisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, antikolinergit, ATC-koodi: N04AA02

Biperideeni on antikolinerginen aine, joka vaikuttaa lähinnä keskushermostoon. Sen perifeeriset vaikutukset ovat vähäiset atropiiniin verrattuna. Biperideeni sitoutuu kilpailevasti perifeerisiin ja sentraalisiin muskariinireseptoreihin (etenkin M1-reseptoreihin).

Eläinkokeissa biperideenillä on vaikutus parkinsonismoireisiin (vapina, jäykkyys), joita sentraalisesti vaikuttavat kolinergiset aineet aiheuttavat.

5.2 Farmakokinetiikka

Annettaessa oraalisesti 4 mg biperideenihydrokloridia kuudelle terveelle vapaaehtoiselle (ikä 20 - 33 vuotta), imeytyminen oli nopeaa 27 minuutin viiveellä, maksimaalinen pitoisuus plasmassa oli 5,1 ng/ml ja se saavutettiin 1,5 tunnin kuluttua. Nämä ovat keskiarvoja. Muiden tutkimusten mukaan maksimaaliset plasmapitoisuudet vaihtelivat välillä 1,01 - 6,53 ja 3,2 - 5,0 ng/ml, ja ne mitattiin 0,5 - 2 tunnin kuluttua antamisesta.

Vertailututkimuksessa kymmenellä nuorella, terveellä koehenkilöllä ($24 \pm 4,7$ vuotta) ja kahdeksalla vanhemmalla Parkinsonin tautia sairastavalla potilaalla ($77,4 \pm 4,8$ vuotta) annettiin kerta-annoksena suun kautta 4 mg biperideeniä ja 7 päivän kuluttua 2 mg biperideeniä kahdesti päivässä kuuden päivän ajan. Biperideenin pitoisuus plasmassa määritettiin 1. ja 15. päivänä. Maksimaalinen plasmapitoisuus nuorilla vapaaehtoisilla oli 4.3 ± 2.6 ng/ml (t_{max} 0,9 h) 1. päivänä ja $2,5 \pm 1,4$ ng/ml (t_{max} 0,8 h) 15. päivänä. On muistettava, että 15 päivänä 2 mg biperideeniä annettiin ennen verinäytteen ottoa. Huippupitoisuudet plasmassa olivat vanhuspotilailla $7,2 \pm 4,4$ ja $4,2 \pm 2,2$ ng/ml $1,6 \pm 0,7$ ja $1,6 \pm 0,3$ tunnin kuluttua annoksesta.

Systeeminen hyötyosuus on vain noin 30 %, luultavasti voimakkaan metabolian vuoksi.

Biperideeni sitoutui plasman proteiineihin 94 % :sti naisilla ja 93 % :sti miehillä.

Ilmeinen jakautumistilavuus oli $24 \pm 4,1$ l/kg. Tärkein biperideenin metaboliitti syntyy sivusyklin hydroksylaation kautta bisyklissä (60 %) ja jonkinasteista hydroksylaatiota tapahtuu myös biperideenirenkaassa (40 %). Muuttumatonta biperideeniä ei todettu virtsassa.

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 24,3 h (6 potilaan keskiarvo, ikä 23 - 27 vuotta) annettaessa 4 mg biperideenilaktaattia kerta-annoksena laskimoon. Annettaessa biperideenihydrokloridia kerta-annoksena suun kautta, arvot ovat 11 - 21,3 h nuorilla vapaaehtoisilla ja 23,8 - 36,6 vanhuksilla. Vakaassa tilassa (2 x 2 mg biperidinihydrokloridia 6 päivän ajan) puoliintumisaajat olivat 15,7 - 33,3 h nuorilla vapaaehtoisilla ja 26,3 - 40,7 h

vanhuspotilailla. Plasmapuhdistuma oli $11,6 \pm 0,8$ ml/min/kg.

Biperideeni erittyy äidinmaitoon, jossa pitoisuudet voivat olla samat kuin äidin plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Geenitoksisissa kokeissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmiselle. Pitkäaikaisia karsinogenisyyden tutkimuksia eläimillä ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys, perunatärkkelys, laktoosimonohydraatti 38 mg, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, talkki, magnesiumstearaatti, puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämpö, $+15^{\circ}\text{C}$ - $+25^{\circ}\text{C}$

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l.
Via Cavour, 70
27035 Mede (PV)
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5413

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.05.1968/29.10.2003/11.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.2016