

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Akineton 2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 2 mg biperideenihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 38 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus: valkoinen, litteä tabletti, toisella puolella ristiurre, halkaisija 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 annoksen ja sellaisen 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 taipuvaisille potilaille suositellaan annoksen suurentamista hitaasti, koska he reagoivat herkästi lääkeaineisiin.

Nopean vaikutuksen aikaansaamiseksi ja vaikeiden oireiden kumoamiseksi voidaan käyttää lihakseen annettavaa injektiohoitoa. Valmisteen antoa laskimoon suositellaan vain vaikeissa tapauksissa ja tällöin erittäin hitaasti.

Edellä olevan mukaisesti hoitoannos on eri tapauksissa seuraava:

Parkinsonismi. 1/2–2 tablettia 3–4 kertaa päivässä (enintään 16 mg päivässä), 2(–4) injektiota i.m. tai erittäin hitaasti i.v. tasaisin välein vuorokauden aikana.

Lääkkeiden aiheuttamat ekstrapyramidaalioireet. Aikuiset: 1/2–1(–2) tablettia 1–4 kertaa päivässä, korkeintaan 9 tablettia vuorokaudessa; 1/2–1(–2) injektiota i.m. tai erittäin hitaasti i.v.
Lapset: 3–15-vuotiaille 1/2–1 tablettia 3 kertaa päivässä; 1/2–1 injektiota hitaasti i.v. osittain

glukoosiliuokseen kombinoiden.

4.3 Vasta-aiheet

Ehdottomat: Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (biperideenihydrokloridille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, hoitamaton ahdaskulmaglaukooma, ruoansulatuselinten mekaaninen stenoosi, megakoolon.

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 (vaskulaarisia tai degeneratiivisia) leesioita, saattaa herkkyys usein lisääntyä valmisteiden 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 löyntiheyttä seurattava tarkoin. Akinetonin väärinkäyttöä on havaittu.

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden 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 (erityisesti AV-johtumiseen) saattaa potentoitua.

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

Sentraalisesti vaikuttavana valmisteena 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 inaktivaatiota.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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 farmakologiaa ja toksikologiaa 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 ($\geq 1/10$)

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)

Haittavaikutuksia voi esiintyä erityisesti hoidon alussa ja jos annostusta suurennetaan liian nopeasti. Spontaanisti ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei voida määrittää tarkasti, koska käyttäjien määrää ei tiedetä.

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Tuntematon	parotiitti
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Suuremmilla annoksilla jännitys, levottomuus, pelko, sekavuus, harhaisuus, hallusinaatiot, unettomuus. Keskushermoston yliaktivaatiota on harvinaisissa tapauksissa todettu potilailla, joiden aivotoiminta 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 kokonaisunijasta pienenee.
	Hyvin harvinainen	hermostuneisuus, euforia
Hermosto	Harvinainen	väsytys, huimaus, muistivaikeudet

	Hyvin harvinainen	päänsärky, dyskinesia, ataksia, puuehäiriöt, 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 kudosis	Hyvin harvinainen	hikoilun väheneminen, allerginen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Harvinainen	lihasten nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	virtsaamishäiriöt, erityisesti potilailla, joilla on eturauhasen liikakasvua (annoksen pienentäminen), virtsaumpi (hyvin 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. Terveydenhuollon ammattilaisia 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 atropiiniemyrkytyksessä eli perifeeriset antikolinergiset oireet (laajat, hitaasti reagoivat silmäterät, kuivat limakalvot, kasvojen punoitus, sykkeen kiihtyminen, rakon ja suoliston toiminnan heikkous, lämmönnousu, 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 aivosekäydinnesteeseen 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 kuluttua yliannoksen ottamisesta.

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 Farmakokineetiikka

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 kymmenelle nuorelle, terveelle koehenkilölle ($24 \pm 4,7$ vuotta) ja kahdeksalle vanhemmalle Parkinsonin tautia sairastavalle potilaalle ($77,4 \pm 4,8$ 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 $4,3 \pm 2,6$ 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-prosenttisesti naisilla ja 93-prosenttisesti miehillä.

Näennäinen 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 biperideenihydrokloridia 6 päivän ajan) puoliintumisajat 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 karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

maissitärkkelys
perunatarkkelys
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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

100 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5413

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. toukokuuta 1968
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. kesäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Akineton 2 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 2 mg biperidenhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 38 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Beskrivning av läkemedlet: vit, platt tablett med krysskåra på ena sidan, diameter 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alla former av Parkinsons sjukdom, extrapyramidala symtom orsakade av medel med neuroleptisk effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Fastställande av optimal terapeutisk dos: dosen ökas stegvis från startdosen 1/2 tablett 2 gånger om dagen till 1 tablett 3 gånger om dagen. Denna dosering fortsätter några dagar, varefter dosen långsamt ökas tills behandlings svar har uppnåtts. Därefter trappas dosen successivt ner tills patientens tillstånd igen försämras. Den optimala terapeutiska dosen ligger mellan den högsta använda dosen och den dos vid vilken patientens tillstånd försämrades. Om det under behandlingen med Akineton uppkommer en s.k. omvänd effekt, d.v.s. att symtomen på parkinsonism förstärks, är det ett tecken på att dosen är för hög.

För patienter med cerebral arterioskleros, äldre patienter samt patienter med benägenhet för förvirring rekommenderas att dosen ökas långsamt, eftersom de är känsliga för läkemedel.

För att få till stånd en snabb effekt och åtgärda svåra symtom kan intramuskulär injektionsbehandling sättas in. Intravenös administrering av preparatet rekommenderas endast i svåra fall och ska då ske mycket långsamt.

I enlighet med ovanstående är den terapeutiska dosen i olika fall följande:

Parkinsonism. 1/2–2 tabletter 3–4 gånger om dagen (högst 16 mg om dagen), 2(–4) injektioner intramuskulärt eller mycket långsamt intravenöst, jämnt fördelade under dygnet.

Läkemedelsinducerade extrapyramidala symtom. Vuxna: 1/2–1(–2) tabletter 1–4 gånger om dagen, högst 9 tabletter per dygn; 1/2–1(–2) injektioner intramuskulärt eller mycket långsamt intravenöst. Barn: För 3–15-åringar 1/2–1 tablett 3 gånger om dagen; 1/2–1 injektion långsamt intravenöst, delvis tillsammans med glukoslösning.

4.3 Kontraindikationer

Absoluta: Överkänslighet mot den aktiva substansen (biperidenhydroklorid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, obehandlat trångvinkelglaukom, mekaniska stenoser i magtarmkanalen, megakolon.

Relativa: Prostatatumör.

4.4 Varningar och försiktighet

Biverkningar uppträder särskilt i början av behandlingen och om dosen ökas för snabbt. Plötsligt avbrytande av behandlingen ska undvikas, förutom om det är fråga om en livshotande komplikation.

Hos äldre patienter, särskilt hos personer med cerebrala (vaskulära eller degenerativa) lesioner, kan känsligheten ofta öka också vid terapeutiska doser av läkemedlet. I djurstudier har det observerats att centralt verkande läkemedel som liknar Akineton kan öka benägenheten för epilepsiliknande anfall. Läkare bör beakta detta vid behandling av personer med benägenhet för sådana anfall. I samband med nyligen inträffad hjärtinfarkt ska hjärtfrekvensen kontrolleras nog. Missbruk av Akineton har observerats.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När Akineton kombineras med andra antikolinerga, psykotropa läkemedel, antihistaminer, läkemedel mot Parkinsons sjukdom samt spasmolytika kan CNS-biverkningarna och de perifera biverkningarna potentieras. Vid samtidig administrering av Akineton och kinidin kan den antikolinerga effekten (särskilt på den atrioventrikulära överledningstiden) potentieras.

Vid samtidig administrering av Akineton och levodopa kan dyskinesi potentieras. Akineton kan förstärka tardiv dyskinesi orsakad av neuroleptika.

Som ett centralt verkande preparat kan Akineton potentiera effekterna av alkohol. Antikolinergika såsom Akineton minskar effekten av metoklopramid och andra liknande föreningar som påverkar magtarmkanalen.

Biperiden försvagar tarmfunktionen och kan bromsa upp absorptionen av vissa läkemedel, såsom erytromycin och penicillin, och öka den enzymatiska inaktiveringen av dem.

Biperiden kan förvärra anfallssymtomen hos de epilepsipatienter vars anfallssymtom har varit välkontrollerade tack vare antikonvulsiv läkemedelsbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data om biperidens effekter under graviditet är begränsade. Under graviditet och i synnerhet under den första trimestern ska Akineton användas endast efter noggrant övervägande.

Amning

Antikolinergika kan förhindra mjölkutsöndring, men det finns inte tillräckliga studier specifikt inriktade på biperiden. Akineton utsöndras i bröstmjölk, och koncentrationerna kan vara lika höga som i moderns plasma. Eftersom ämnesomsättningen hos nyfödda inte är tillräckligt känd, och farmakologiska och toxikologiska effekter inte kan uteslutas, rekommenderas amning inte under behandling med Akineton.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Centrala och perifera biverkningar kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, särskilt om Akineton tas tillsammans med andra centralt verkande medel, antikolinergika eller alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar kan uppträda särskilt i början av behandlingen och om dosen ökas för snabbt. Då antalet användare är okänt kan frekvensen av spontant rapporterade biverkningar inte bestämmas exakt.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	parotit
Immunsystemssjukdomar	Mycket sällsynta	överkänslighet
Psykiatriska sjukdomar	Sällsynta	Vid högre doser spänning, rastlöshet, rädsla, förvirring, delirium, hallucinationer, sömnlöshet. Överaktivering av centrala nervsystemet har i sällsynta fall konstaterats hos patienter vars hjärnfunktion är nedsatt; detta kan kräva en minskning av dosen. Det har förekommit rapporter om tillfälligt minskad REM-sömn (sömnfas med snabba ögonrörelser); kännetecknande är att den tid som behövs för att nå REM-sömn förlängs, och den ifrågavarande sömnfasens procentuella andel av den totala sömnen minskar.
	Mycket sällsynta	nervositet, eufori
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	trötthet, yrsel, minnesstörningar
	Mycket sällsynta	huvudvärk, dyskinesi, ataxi, talsvårigheter, ökad benägenhet för cerebrala kramper och konvulsioner

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Ögon	Mycket sällsynta	akkommodationsstörning, mydriasis, ljuskänslighet, trångvinkelglaukom (det intraokulära trycket ska kontrolleras)
Hjärtsjukdomar	Sällsynta	takykardi
	Mycket sällsynta	bradykardi
Magtarmkanalen	Sällsynta	muntorrhet, illamående, magbesvär
	Mycket sällsynta	förstoppning
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	minskad svettning, allergiskt eksem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	muskelryckningar
Njur- och urinvägssjukdomar	Mycket sällsynta	miktionsstörningar, särskilt hos patienter med prostatahypertrofi (dosreduktion), urinretention (mycket sällsynt)
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Sällsynta	somnolens

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtomen på överdosering är desamma som vid atropinförgiftning, d.v.s. perifera antikolinerga symtom (vidgade, långsamt reagerande pupiller, torra slemhinnor, ansiktsrodnad, snabbare hjärtrytm, nedsatt blås- och tarmfunktion, ökad kroppstemperatur, särskilt hos barn) och CNS-symtom (agitation, delirium, förvirring, sänkt medvetandegrad och/eller hallucinationer). Vid kraftig intoxication finns risk för cirkulations- och andningskollaps.

Behandlingsåtgärder vid överdosering: rekommenderade antidoter är acetylkolinesterashämmare, särskilt fysostigmin, som når cerebrospinalvätskan och lindrar CNS-symtom. Vid behov, beroende på symtomens svårighetsgrad, ska den kardiovaskulära funktionen stödjas och andningen assisteras (syre), kroppstemperaturen sänkas och blåsan tömmas genom kateterisering. Diazepam är lämpligt för att lugna patienten. Eftersom biperiden gör ventrikeltömningen långsammare kan ventrikelsköljning vara till nytta ännu åtta timmar efter en överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid parkinsonism, antikolinergika, ATC-kod: N04AA02

Biperiden är ett antikolinergikum som i huvudsak påverkar centrala nervsystemet. I jämförelse med atropin är dess perifera effekter ringa. Biperiden binder kompetitivt till perifera och centrala muskarinreceptorer (i synnerhet M1-receptorer).

I djurstudier har biperiden visat effekt på symtom på parkinsonism (tremor, rigiditet) orsakade av centralt verkande kolinerga medel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering av 4 mg biperidenhydroklorid till sex friska frivilliga (ålder 20–33 år) var absorptionen snabb, med en fördröjning på 27 minuter; den maximala plasmakoncentrationen var 5,1 ng/ml, och den uppnåddes efter 1,5 timmar. Dessa är medelvärden. I andra studier varierade de maximala plasmakoncentrationerna mellan 1,01 och 6,53 ng/ml respektive 3,2 och 5,0 ng/ml, och de uppmättes 0,5–2 timmar efter administreringen.

I en jämförande studie gavs 10 unga, friska studiedeltagare ($24 \pm 4,7$ år) och 8 äldre patienter med Parkinsons sjukdom ($77,4 \pm 4,8$ år) 4 mg biperiden som en oral engångsdos. Efter 7 dagar gavs 2 mg biperiden 2 gånger om dagen i 6 dagar. Koncentrationen av biperiden i plasma fastställdes på dag 1 respektive dag 15. Den maximala plasmakoncentrationen hos de unga frivilliga var $4,3 \pm 2,6$ ng/ml (t_{\max} 0,9 t) på dag 1 och $2,5 \pm 1,4$ ng/ml (t_{\max} 0,8 t) på dag 15. Det bör noteras att på dag 15 gavs 2 mg biperiden före blodprovstagningen. De maximala plasmakoncentrationerna hos de äldre patienterna var $7,2 \pm 4,4$ ng/ml respektive $4,2 \pm 2,2$ ng/ml 1,6 \pm 0,7 timmar respektive 1,6 \pm 0,3 timmar efter administrering.

Den systemiska biotillgängligheten var endast cirka 30 %, sannolikt på grund av omfattande metabolism. Biperidens bindningsgrad till plasmaproteiner var 94 % hos kvinnor och 93 % hos män. Den skenbara distributionsvolymen var $24 \pm 4,1$ l/kg. Den viktigaste biperidenmetaboliten uppkommer genom hydroxylering vid bicykloheptanringen (60 %), men viss hydroxylering sker också vid piperidinringen (40 %). Oförändrat biperiden konstaterades inte i urin.

Den terminala elimineringshalveringstiden i plasma var 24,3 timmar (medeltal för 6 patienter, ålder 23–27 år) vid intravenös administrering av 4 mg biperidenlaktat som en engångsdos. Vid administrering av biperidenhydroklorid som en oral engångsdos var motsvarande värden 11–21,3 timmar hos unga frivilliga och 23,8–36,6 timmar hos äldre patienter. Vid *steady state* (2 x 2 mg biperidenhydroklorid i 6 dagar) var halveringstiderna 15,7–33,3 timmar hos unga frivilliga och 26,3–40,7 timmar hos äldre patienter. Plasmaclearance var $11,6 \pm 0,8$ ml/min/kg.

Biperiden utsöndras i bröstmjolk, där koncentrationerna kan vara desamma som i moderns plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I tester avseende gentoxicitet observerades inte några särskilda risker för människa. Långtidsstudier avseende karcinogenicitet hos djur saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

majsstärkelse
potatisstärkelse

laktosmonohydrat 38 mg
kalciumvätefosfatdihydrat
mikrokristallin cellulosa
kopovidon
talk
magnesiumstearat
renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 tabletter i PVC/aluminiumblistor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorio Farmaceutico S.I.T. S.r.l.
Via Cavour, 70
27035 Mede (PV) Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5413

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 maj 1968
Datum för den senaste förnyelsen: 11 juni 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.09.2023