

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ipidacrine MD-Pharm 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg ipidakriinihydrokloridia (monohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 65,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoiset tai lähes valkoiset, pyöreät, tasapintaiset, viistoreunaiset tabletit. Tabletin halkaisija on noin 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ipidacrine MD-Pharm on tarkoitettu aikuisille seuraavien oireenmukaiseen hoitoon:

- Ääreishermoston sairaudet (neuriitti, polyneuriitti, polyneuropatia, polyradikuloneuropatia, myasthenia gravis ja myasteeninen oireyhtymä etiologiasta riippumatta).
- Bulbaariparalyysi ja -pareesi.
- Keskushermoston orgaanisiin leesioihin liittyvät toipumisvaiheen aikaiset liikehäiriöt.
- Demyelinoivissa sairauksissa osana yhdistelmähoitoa.
- Muistisairaudet mukaan lukien Alzheimer-dementia.
- Suoliston atonia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon saa määrätä ja hoitoa valvoa vain neurologian erikoislääkäri.

Ipidacrine MD-Pharm on saatavana myös injektioneesteenä lihakseen annettavia injektioita varten.

Annokset ja hoidon kesto ovat yksilöllisiä, ja ne riippuvat sairauden vaikeusasteesta.

- *Ääreishermoston sairauksien, myasthenia graviksen ja myasteenisen oireyhtymän oireenmukainen hoito*

Annos on 20 mg ipidakriinia (1 tabletti) 2–3 kertaa vuorokaudessa.

Hoidon kesto on 1–2 kuukautta. Tarvittaessa hoito voidaan toistaa useita kertoja siten, että hoitajaksojen välillä on 1–2 kuukauden tauko.

Myasteenisen kriisin ja siihen liittyvien hermo-lihasliitoksen häiriöiden ennaltaehkäisyyn voidaan lyhytaikaisesti käyttää lihakseen annettavaa annosta 15–30 mg (1–2 ml Ipidacrine MD-Pharm 15 mg/ml -injektioneestettä). Ipidacrine MD-Pharm -hoitoa on tämän jälkeen jatkettava

tablettimuodossa, ja annos voidaan suurentaa enintään 20–40 mg:aan (1–2 tablettia) 5–6 kertaa vuorokaudessa. Kokonaisannos vuorokaudessa ei saa ylittää 200 mg:aa. Turvallisuutta maksalle koskevien tietojen puutteen vuoksi yli 80 mg:n vuorokausiannosten käytössä on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos annokset ovat tätä suurempia (ks. kohta 4.4).

- *Bulbaariparalyysin ja -pareesin oireenmukainen hoito sekä keskushermoston orgaanisiin leesioihin liittyvien toipumisvaiheen aikaisten liikehäiriöiden oireenmukainen hoito*

Annokset ja hoidon kesto ovat yksilöllisiä, ja ne riippuvat sairauden vaikeusasteesta ja potilaan hoitovasteesta. Annos määritetään yksilöllisesti, ja se on yleensä 20 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa. Hoidon kesto on 1–2 kuukautta.

Hoito voidaan aloittaa Ipidacrine MD-Pharm-injektionesteellä, joka annetaan injektiona lihakseen. Ks. annostusta koskevat suositukset Ipidacrine MD-Pharm-injektionesteen valmisteyhteenvedosta.

- *Demyelinoivien sairauksien oireenmukainen hoito osana yhdistelmähoitoa*

Annokset ja hoidon kesto ovat yksilöllisiä, ja ne riippuvat sairauden vaikeusasteesta ja potilaan hoitovasteesta. Annos määritetään yksilöllisesti, ja se on yleensä 20 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Hoidon kesto on 60 päivää. Hoito voidaan toistaa 2–3 kertaa vuodessa.

- *Muistisairauksien, mukaan lukien Alzheimer-dementian, oireenmukainen hoito*

Hoidon saa määrätä vain muistisairauksien – mukaan lukien Alzheimer-dementian – diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt neurologian erikoislääkäri, ja hoito on toteuttava neurologian erikoislääkärin valvonnassa. Diagnoosin on perustuttava kansainväliseen tautiluokitukseen (esim. DSM-IV, ICD-10). Ipidacrine MD-Pharm-hoidon saa aloittaa vain silloin, kun hoitaja pystyy säännöllisesti valvomaan potilaan lääkkeen käyttöä. Ipidacrine MD-Pharm-hoidon kliininen hyöty on arvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista on harkittava, jos näyttöä terapeuttisesta vaikutuksesta ei enää havaita. Yksilöllinen vaste Ipidacrine MD-Pharm-hoitoon ei ole ennustettavissa.

Annokset ja hoidon kesto on mukautettava siihen, miten potilas reagoi hoitoon. Annos määritetään yksilöllisesti, ja se on hoidon alussa yleensä 20 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Vuorokausiannos suurennetaan sen jälkeen asteittain 60–80 mg:aan suun kautta 2–3 annokseen jaettuna. Joissakin tapauksissa vuorokausiannos voi olla enintään 200 mg. Turvallisuutta maksalle koskevien tietojen puutteen vuoksi yli 80 mg:n vuorokausiannosten käytössä on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos annokset ovat tätä suurempia (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto on 1 kuukausi – 1 vuosi.

- *Suoliston atonian oireenmukainen hoito ja ennaltaehkäisy*

Suosittelu annos on 20 mg (1 tabletti) 2–3 kertaa vuorokaudessa 1–2 viikon ajan.

Erytisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Ipidakriinin farmakokinetiikasta iäkkäillä potilailla on vain vähän tietoja. Ipidacrine MD-Pharm -valmistetta on käytettävä varoen iäkkäille potilaille.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ipidakriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit on nieltävä veden kanssa. Tämä lääkevalmisteen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Epilepsia.
- Ekstrapyramidaalihäiriöt, joihin liittyy hyperkinesiaa.
- Angina pectoris.
- Merkittävä bradykardia.
- Astma.
- Suolitukos tai virtsatietukos.
- Maha- tai pohjukaissuolihaavan paheneminen.
- Tasapainoelimen sairaudet.
- Raskaus.
- Imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ipidakriini on vaikuttavan aineen takriinin muunnos. Takriinin käyttö on yhdistetty suureen transaminaasiarvojen nousun ja maksatoksisuuden ilmaantuvuuteen potilailla. Tietojen vähäisyyden vuoksi ipidakriinin maksatoksisuudesta ei ole varmuutta, etenkin yli 80 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä. Maksan toiminnan seuranta on suositeltavaa. Ipidacrine MD-Pharm -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla todetaan tai on aikaisemmin todettu merkittäviä poikkeavuuksia seerumin transaminaasi- (ALAT, ASAT), bilirubiini- ja gammaglutamyyli transferaasi (GT) -arvoissa (ks. kohta 4.2).

Ipidacrine MD-Pharm -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on todettu maha- tai pohjukaissuolihaava tai joilla on tyreotoksikoosi tai sydän- tai verisuonitauti.

Ipidacrine MD-Pharm -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on todettu krooninen tai akuutti hengityselinsairaus.

Ipidacrine MD-Pharm sisältää laktoosia Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ipidacrine MD-Pharm -valmisteen samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa saattaa voimistaa sedatiivisia vaikutuksia. Ipidakriinin samanaikainen käyttö muiden koliinierastaasin estäjien ja muskariiniagonistien kanssa voimistaa ipidakriinin vaikutusta ja lisää haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Ipidakriinin samanaikainen käyttö muiden kolinergisten lääkeaineiden kanssa saattaa lisätä kolinergisen kriisin riskiä myasthenia gravista sairastavilla potilailla.

Beetasalpaajien käyttö ennen Ipidacrine MD-Pharm -hoitoa saattaa lisätä bradykardian riskiä.

Serebrolysiini parantaa ipidakriinin mielenterveyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Alkoholi lisää haittavaikutusten riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, sillä se lisää kohdun tonusta ja supistuksia ja saattaa aiheuttaa ennenaikaisen synnytyksen (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tämän lääkevalmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Ipidakriinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ipidakriinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa sedaatiota. Potilaiden, joilla sitä esiintyy, on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Muskariinireseptorien stimulaatioon liittyvät haittavaikutukset ovat mahdollisia.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: 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 esiintyvyyden arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: yliherkkyysoireet (mukaan lukien allerginen ihottuma, anafylaktinen sokki, astma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, eryteema, nokkosihottuma, hengityksen vinkuminen, kurkunpään turvotus).

Hermosto

Melko harvinainen: heitehuimaus, päänsärky, uneliaisuus (suurilla annoksilla).

Sydän

Yleinen: palpitaatio, bradykardia.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: lisääntynyt keuhkoputkieritteen erityminen.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: lisääntynyt syljeneritys, pahoinvointi.

Melko harvinainen: oksentelu (suurilla annoksilla).

Harvinaiset: ripuli, keskiylävatsakipu.

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: lisääntynyt hikoilu.

Melko harvinainen: allergiset ihoreaktiot (kutina, ihottuma) (suurilla annoksilla).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihaskouristukset (suurilla annoksilla).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: voimattomuus (suurilla annoksilla).

Lisääntynyttä syljeneritystä ja bradykardiaa voidaan vähentää antikolinergisten lääkeaineiden (esim. atropiinin) avulla.

Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä lyhyeksi ajaksi (1–2 päiväksi).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

4.9 Yliannostus

Oireet

Vaikkea yliannostus saattaa aiheuttaa kolinergisen kriisin, joka voi ilmetä bronkospasmeina, silmien vetistykseenä, liiallisena hikoiluna, mioosina, silmävärveenä, ulosteen- ja virtsankarkailuna, oksenteluna, bradykardiana, sydämen johtumis- ja rytmihäiriöinä, hypotensiona, levottomuutena, ahdistuksena, kiihtyneisyytenä, pelokkuus, ataksiana, puheen puuroutumisena, uneliaisuutena, voimattomuutena, kouristuskohtauksina ja koomana. Oireet saattavat myös olla lieviä.

Hoito

Myrkytystä tai suhteellista yliannostusta voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Muskariinireseptorien salpaajia, kuten atropiinia, triheksyyliifenidyyliä tai metasiinia, voidaan käyttää.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dementia-lääkkeet, antikoliinesterasaasit, ATC-koodi: N06DA05.

Ipidakriini (Ipidacrine MD-Pharm) on reversiibeli kolinesterasaasin estäjä. Se stimuloi suoraan impulssinvälitystä keskushermostossa ja hermo-lihasliitoksissa salpamaalla solukalvojen kaliumkanavia. Ipidakriini tehostaa paitsi välittäjäaine asetyylikoliinin myös adrenaliinin, serotoniinin, histamiinin ja oksitosiinin vaikutuksia sileisiin lihaksiin.

Ipidakriinin pääasialliset farmakologiset vaikutukset:

- neuromuskulaarisen transmission palauttaminen ja stimuloiminen
- ääreishermoston impulssinvälityksen palauttaminen eri syistä johtuvan salpautumisen jälkeen (esim. vamman, tulehduksen, paikallispuudutuksen, tiettyjen antibioottien käytön tai kaliumkloridille altistumisen jälkeen)
- agonistien sileiden lihasten supistuvuuteen kohdistuvan vaikutuksen tehostaminen, lukuun ottamatta kaliumkloridia
- kohtalainen ja spesifinen keskushermoston stimuloiminen yhdistettynä tiettyyn sedatiiviseen vaikutukseen
- muistin parantaminen.

Valmisteen turvallisuutta lapsille ei ole tutkittu riittävästi.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu ipidakriini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta. Suurin osa imeytymisestä tapahtuu pohjukaissuolessa ja osa imeytymisestä ohutsuolessa. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) terveille tutkittaville suun kautta paastotilassa annetun 20 mg:n annoksen jälkeen saavutetaan 30 minuutissa. C_{max} suun kautta annetun 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen on noin 14 ng/ml ja 5. hoitopäivänä 20 mg:n annoksen kolmesti vuorokaudessa annon jälkeen noin 17 ng/ml.

C_{max} terveille tutkittaville lihakseen annetun 15 mg:n kerta-annoksen jälkeen on noin 47 ng/ml, ja se saavutetaan 25 minuutissa.

Ipidakriinin $AUC_{0-\infty}$ -arvon geometrinen keskiarvo on suun kautta annetun 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen 30 (69 %) h*ng/ml ja lihakseen annetun 15 mg:n kerta-annoksen jälkeen 118 (19 %) h*ng/ml. Ensisijaisten, annoksen suhteen normalisoitujen farmakokineettisten päätetapahtumien perusteella ipidakriinia ltituksen $AUC_{0-\infty}/D$ - ja C_{max}/D -arvot olivat viidesosan suun kautta annetun 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen verrattuna lihakseen annetun 15 mg:n kerta-annoksen jälkeen. $AUC_{0-\infty}$ - ja C_{max} -

arvojen annoksen suhteen normalisoitujen geometrinen keskiarvojen suhde (suhteellinen biologinen hyötyosuus) oli suun kautta annossa (tabletit) 19,2 % ja lihakseen annossa 22,1 %.

Jakautuminen

Vaikuttavasta aineesta 40–55 % sitoutuu plasman proteiineihin. Lääkeaine jakautuu nopeasti kudoksiin, ja kun jakaantumisen tasapaino on saavutettu, vain 2 % ipidakriinista on plasmassa.

Biotransformaatio

Suurin osa lääkeaineesta metaboloituu maksassa, pääasiassa hydroksyloitumalla. Prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu neljä päämetaboliittia (M-1(+), M-3(-), M-5(+) ja M-6(+)). Niiden farmakologinen vaikutus on heikompi kuin ipidakriinin.

Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu munuaisten sekä munuaisten ulkopuolisten reittien kautta. Pääasiallinen eliminaatioreitti on virtsaan erittyminen. Eliminaation puoliintumisaika terveillä tutkittavilla on noin 2,6 tuntia suun kautta paastotilassa annetun 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen, 2,8 tuntia lihakseen annetun 15 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja 3,1 tuntia 5. hoitopäivänä 20 mg:n annoksen kolmesti vuorokaudessa suun kautta annon jälkeen. Lääkeaineen munuaisten kautta virtsaan erittyminen tapahtuu pääasiassa tubulaarisen erityksen kautta. Vain kolmasosa annoksesta erittyy glomerulussuodatuksen kautta. Suun kautta annetusta annoksesta 3,7 % ja parenteraalisesti annetusta annoksesta 34,8 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta koskevissa tutkimuksissa ipidakriinin havaittiin aiheuttavan keskivaikeaa toksisuutta, joka liittyi kolinergiseen stimulaatioon. LD50 suun kautta annossa oli hiirillä 68 mg/kg, rotilla 62 mg/kg ja kaniineilla 55 mg/kg. LD50 ihon alle annossa oli hiirillä 52 mg/kg ja rotilla 56 mg/kg. Maksimaalinen siedetty annos (MTD) suun kautta annossa oli rotilla 46,5 mg/kg (vastaava annos ihmisillä on 7,5 mg/kg).

Toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa ipidakriinin ihon alle anto (rotilla 3 kuukauden ajan, kaniineilla 2 kuukauden ajan ja koirilla 6 kuukauden ajan) annoksilla, jotka vastasivat moninkertaista ihmisten terapeutista annosta, ei aiheuttanut toksisuutta elinjärjestelmille morfologisten, histologisten ja biokemiallisten tutkimusten perusteella. Joissakin tapauksissa 0,2–1,2 mg/kg:n annokset aiheuttivat koirilla bradykardiaa, ja tätä suuremmat annokset vähensivät kammiopainetta ja aorttapainetta, mikä yhdistettiin kolinergiseen stimulaatioon.

Rotilla tehdyssä 90 päivän pituisessa toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa tutkimuksessa NOAEL-arvo mille tahansa toksisuudelle oli urosrotilla 21 mg/kg/vrk suun kautta annossa. NOAEL-arvoa ei saavutettu naarailla, koska ipidakriiniin liittyviä laboratorioarvojen muutoksia (glukoosipitoisuuden pienentymistä) havaittiin kaikilla annoksilla (14 mg/kg, 21 mg/kg, 31,5 mg/kg). LOAEL-arvo naarailla oli 14 mg/kg/vrk (vastaava annos ihmisillä [naisilla] on 2,3 mg/kg, joka on terapeuttisella annostasolla). Naarasrotilla havaittua ipidakriiniin liittyvää glukoosipitoisuuden pienentymistä havaittiin 10 %:lla ensimmäisessä annosryhmässä (14 mg/kg), 13,5 %:lla toisessa annosryhmässä (21 mg/kg) ja 17,2 %:lla kolmannessa annosryhmässä (31,5 mg/kg) verrokiryhmään verrattuna. Tämä vaikutus oli korjautumaton satelliittiryhmän naarasrotilla, jotka saivat ipidakriinia 31,5 mg/kg:n annoksella. Vaikutuksen korjautuvuutta ei tutkittu pienemmillä annoksilla (14 mg/kg, 21 mg/kg). Edellä mainituista havainnoista poiketen ravinnonotto oli samankaltaista kaikissa ryhmissä. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tavanomaisissa genotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa (*in vitro* ja *in vivo*) ei havaittu erityistä riskiä ihmisille..

Karsinogeenisuus, mutageenisuus, teratogeenisuus ja alkiotoksisuus

Tutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta, mutageenisuutta, teratogeenisuutta tai alkiotoksisuutta, eikä ipidakriinin havaittu olevan allergeeninen, immunotoksinen tai umpieritysjärjestelmälle haitallinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Perunatärkkelys
Kuivattu perunatärkkelys
Kalsiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

PVC/Alu-läpipainopakkaukset, joissa on 50 tai 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MD-Pharm, s.r.o.
Ludmily Hořké 66/15,
747 21 Kravaře,
Tšekin tasavalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ipidacrine MD-Pharm 20 mg tabletit: MTnr.: 41702

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipidacrine MD-Pharm 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg ipidakrinhydroklorid (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 65,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita eller nästan vita runda tabletter med plana ytor och fasade kanter. Tablettens storlek är cirka 6 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipidacrine MD-Pharm är avsett för vuxna för symtomatisk behandling av:

- Sjukdomar i det perifera nervsystemet (neurit, polyneurit, polyneuropati, polyradikuloneuropati, myastenia gravis och myasteniskt syndrom av olika etiologi).
- Bulbärpares och pares.
- Organiska CNS-skador med rörelsestörningar under återhämtningsperioden.
- Demyeliniserande sjukdomar som en del av komplex terapi.
- Minnesstörningar, inklusive Alzheimers demens.
- Intestinal atoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling måste förskrivas och övervakas av en läkare som är specialist i neurologi.

Ipidacrine MD-Pharm finns också tillgängligt i den farmaceutiska formen lösning för intramuskulär (IM) injektion.

Dos och behandlingstid ska anpassas individuellt beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

- *Symtomatisk behandling av sjukdomar i det perifera nervsystemet, myastenia gravis och myasteniskt syndrom*

Dosen är 20 mg ipidakrin (1 tablett) 2-3 gånger per dag.

Behandlingen varar 1–2 månader. Vid behov kan en behandlingskur upprepas flera gånger med 1–2 månaders mellanrum.

15-30 mg (1-2 ml Ipidacrine MD-Pharm 15 mg/ml lösning för injektion) kan administreras intramuskulärt under en kort tidsperiod för att förebygga myastenisk kris med allvarliga nerv-

muskelförbindelsestörningar. Behandling med Ipidacrine MD-Pharm ska fortsätta i tablettform och dosen kan höjas upp till 20-40 mg (1-2 tabletter) 5-6 gånger per dag. Den maximala dagliga dosen bör inte överstiga 200 mg. Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av dagliga doser större än 80 mg på grund av bristande data om hepatisk säkerhet, särskilt vid högre doser (se avsnitt 4.4).

- *Symtomatisk behandling av bulbär pares och pares; Symtomatisk behandling av organiska CNS-lesioner med rörelsestörningar under återhämtningsperioden*

Doser och behandlingslängd bör anpassas individuellt beroende på sjukdomens svårighetsgrad och patientens svar. Den dagliga dosen väljs individuellt, vanligtvis 20 mg 2-3 gånger per dag. Behandlingen varar 1-2 månader.

Behandlingen kan påbörjas med Ipidacrine MD-Pharm lösning för injektion som intramuskulär injektion. Se produktresumén för Ipidacrine MD-Pharm lösning för injektion för dosrekommendationer.

- *Symtomatisk behandling av demyeliniserande sjukdomar som en del av komplex terapi*

Doser och behandlingslängd bör anpassas individuellt beroende på sjukdomens svårighetsgrad och patientens svar. Den dagliga dosen väljs individuellt, vanligtvis 20 mg 3 gånger per dag. Behandlingen varar 60 dagar. Behandlingskursen kan upprepas 2-3 gånger per år.

- *Symtomatisk behandling av minnesstörningar, inklusive Alzheimers demens*

Behandlingen ska förskrivas och övervakas av en specialistläkare i neurologi, på diagnos och behandling av minnesstörningar, inklusive Alzheimers demens. Diagnos bör ställas enligt internationell klassifikation av sjukdomar (t.ex. DSM IV, ICD 10). Behandling med Ipidacrine MD-Pharm ska endast påbörjas om en vårdgivare finns tillgänglig som regelbundet övervakar patientens läkemedelsintag. Den kliniska nyttan av Ipidacrine MD-Pharm bör omvärderas regelbundet. Utsättning bör övervägas när tecken på terapeutisk effekt inte längre finns. Individuellt svar på Ipidacrine MD-Pharm kan inte förutsägas.

Doser och behandlingslängd bör anpassas efter individuellt svar. Den dagliga dosen väljs individuellt, vanligtvis 20 mg 2 gånger per dag i början av behandlingen. Den dagliga dosen höjs gradvis till 60-80 mg oralt, uppdelat på 2-3 doser. I vissa fall kan den maximala dagliga dosen vara upp till 200 mg. Försiktighet tillråds vid förskrivning av dagliga doser större än 80 mg på grund av bristande data om leversäkerhet, särskilt vid högre doser (se avsnitt 4.4).

Behandlingens längd är 1 månad till 1 år.

- *Symtomatisk behandling och förebyggande av intestinal atoni*

Den rekommenderade dosen är 20 mg (1 tablett) 2-3 gånger per dag i 1-2 veckor.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsade data om farmakokinetiken för ipidakrin hos äldre patienter. Ipidacrine MD-Pharm ska användas med försiktighet hos äldre patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för ipidakrin hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Därför bör försiktighet iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringssätt

För oral användning. Tabletten ska sväljas med vatten. Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

– Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Epilepsi.
- Extrapyramidala störningar med hyperkinesi.
- Angina pectoris.
- Signifikant bradykardi.
- Bronkiell astma.
- Obstruktion i tarmen eller urinvägarna.
- Mag- eller duodenalsår som förvärras.
- Vestibulära sjukdomar.
- Graviditet.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Ipidakrin är en modifiering av den aktiva substansen takrin. Takrin är känt för en hög incidens av förhöjt aminotransferas och levertoxicitet hos patienter. På grund av begränsade data är hepatotoxiciteten för ipidakrin osäker, särskilt vid dagliga doser över 80 mg. Övervakning av leverfunktionen rekommenderas. Ipidacrine MD-Pharm ska förskrivas med försiktighet till patienter med tecken på eller historik av onormal leverfunktion, indikerad genom signifikanta avvikelser i serumnivåerna av transaminas (ALT/SGPT; AST/SGOT), bilirubin och gamma-glutamyltranspeptidas (GGT) (se avsnitt 4.2).

Försiktighet bör iaktas hos patienter med anamnes av mag- eller duodenalsår, liksom i fall av tyreotoxikos och kardiovaskulära sjukdomar.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter med sjukdomar i andningsvägarna eller akuta andningsproblem.

Ipidacrine MD-Pharm tabletter innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av Ipidacrine MD-Pharm och CNS-depressiva medel kan förstärka de sedativa effekterna. Verkan och biverkningar av ipidakrin ökar vid samtidig användning med andra kolinesterashämmare och M-kolinomimetika.

Samtidig användning av ipidakrin och andra kolinerga medel kan öka risken för kolinerg kris hos patienter med myastenia gravis.

Om betablockerare används före behandling med Ipidacrine MD-Pharm kan det öka risken för bradykardi.

Cerebrolysin förbättrar ipidakrins effekt på mental hälsa.

Alkohol ökar risken för biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Läkemedlet ökar livmoderns tonus och sammandragningar och kan leda till för tidig förlossning. Därför får det inte administreras under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Detta läkemedel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data om effekter av ipidakrin på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ipidakrin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka sedering. Därför bör försiktighet iakttas hos patienter som upplever detta symptom.

4.8 Biverkningar

Biverkningar relaterade till stimulering av M-kolinoreceptorer kan förekomma.

Biverkningar presenteras enligt MedDRA systemorganklasser och frekvenskonventioner: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktion (inklusive allergisk dermatit, anafylaktisk chock, astma, toxisk epidermal nekrolys, erytem, urtikaria, väsande andning, larynxödem).

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: yrsel, huvudvärk, somnolens (vid höga doser).

Hjärtat

Vanliga: hjärtklappning, bradykardi.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: ökad bronkiell sekretion.

Magtarmkanalen

Vanliga: ökad salivering, illamående.

Mindre vanliga: kräkning (vid höga doser).

Sällsynta: diarré, epigastrisk smärta.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: ökad svettning.

Mindre vanliga: allergiska hudreaktioner (klåda, utslag) (vid höga doser).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelkramper (vid höga doser).

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Mindre vanliga: svaghet (vid höga doser).

Salivering och bradykardi kan minskas med antikolinerga medel (t.ex. atropin).

Om biverkningar uppstår ska dosen minskas eller behandlingen avbrytas under en kortare period (1 till 2 dagar).

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till det nationella rapporteringssystemet

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosing

Symtom

Allvarlig överdos kan orsaka "kolinerg kris" som kännetecknas av bronkospasmer, rinnande ögon, överdriven svettning, myos, nystagmus, ofrivillig avföring och urinering, kräkningar, bradykardi, hjärtblockad, arytm, hypotension, rastlöshet, ångest, agitation, rädsla, ataxi, sluddrigt tal, dåsighet, svaghet, kramper och koma. Symtomen kan vara lindriga.

Behandling

Förgiftningen eller den relativa överdosen kan behandlas symtomatiskt. M-kolinblockerare används: atropin, trihexyfenidyl, metacin m.m.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid demenssjukdomar, kolinesterashämmare, ATC-kod: N06DA05.

Ipidakrin (Ipidacrine MD-Pharm) är en reversibel kolinesterashämmare. Den stimulerar direkt impulsöverföring i CNS och neuromuskulära synapser genom att blockera kaliumkanaler i cellmembranet. Ipidakrin förbättrar inte bara acetylcholin som mediator, utan även adrenalins, serotonins, histamins och oxytocins effekter på glatt muskulatur.

Huvudsakliga farmakologiska effekter av ipidakrin:

- återupptagande och stimulering av neuromuskulär impulsöverföring;
- återställande av impulsöverföring i det perifera nervsystemet efter blockad orsakad av olika faktorer (trauma, inflammation, lokalanestesi, vissa antibiotika och kaliumkloridexponering m.m.);
- kontraktiliteten i glatt muskulatur förbättras av alla agonister, exklusive kaliumklorid;
- måttlig och specifik stimulering av CNS i kombination med viss lugnande aktivitet;
- minnesförbättring.

Det finns inga adekvata studier om produktens säkerhet för barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas ipidakrin snabbt från magtarmkanalen. Absorptionen sker främst i duodenum, delvis i tunntarmen. Hos friska frivilliga uppnås maximal plasmakoncentration (C_{max}) av den aktiva substansen efter oral administrering av 20 mg under fasta efter 30 minuter. C_{max} efter en oral engångsdos på 20 mg är cirka 14 ng/ml och på dag 5 efter tre dagliga doser på 20 mg är den cirka 17 ng/ml.

Hos friska frivilliga leder en intramuskulärt administrerad engångsdos på 15 mg till ett C_{max} på cirka 47 ng/ml efter 25 minuter.

De geometriska medelvärdena för $AUC_{0-\infty}$ för ipidakrin, efter en oral engångsdos på 20 mg och en intramuskulär engångsdos på 15 mg/ml, är 30 (69 %) respektive 118 (19 %) h*ng/ml.

Baserat på de primära, dosnormaliserade farmakokinetiska effektmått $AUC_{0-\infty}/D$ och C_{max} för ipidakrinexponering var femtedel efter en oral engångsdos på 20 mg jämfört med en intramuskulär engångsdos på 15 mg. Förhållandet mellan dosnormaliserade geometriska medelvärden för $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} var 19,2 % respektive 22,1 % (relativ biotillgänglighet), när man jämför orala tabletter med intramuskulär administrering.

Distribution

40-55 % av den aktiva substansen är bunden till plasmaproteiner. Läkemedlet distribueras snabbt i vävnaderna och när fördelningsjämvikt uppnås återfinns endast 2 % av ipidakrin i plasma.

Metabolism

Läkemedlet metaboliseras i stor utsträckning i levern, främst genom hydroxylering. Prekliniska studier har identifierat fyra huvudmetaboliter ((M-1(+), M-3(-), M-5(+)) och M-6(+)), som har svagare farmakologisk aktivitet än ipidakrin.

Eliminering

Eliminering sker via njurarna och extrarenala vägar, främst genom urinutsöndring. Elimineringshalveringstiden hos friska frivilliga är cirka 2,6 timmar efter en oral engångsdos på 20 mg under fasta, 2,8 timmar efter en intramuskulär engångsinjektion på 15 mg och 3,1 timmar dag 5 efter oral administrering av 20 mg tre gånger dagligen. Läkemedlet utsöndras i urinen genom njurarna, huvudsakligen genom tubulär sekretion och endast 1/3 av dosen utsöndras genom glomerulär filtration. 3,7 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen efter oral administrering och 34,8 % efter parenteral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta toxicitetsstudier visade ipidakrin måttlig toxicitet i samband med kolinerg stimulering. LD50 efter oral administrering är 68 mg/kg hos möss, 62 mg/kg hos råttor och 55 mg/kg kroppsvikt hos kaniner. LD50 efter subkutan administrering är 52 mg/kg kroppsvikt hos möss och 56 mg/kg kroppsvikt hos råttor. Den maximala tolererade dosen (MTD) hos råttor efter oral administrering är 46,5 mg/kg kroppsvikt (motsvarande dos för människor är 7,5 mg/kg).

I studier med upprepade doser orsakade subkutan administrering av ipidakrin (3 månader på råttor, 2 månader på kaniner, 6 månader på hundar), i doser flera gånger den humana terapeutiska dosen, inga toxiska effekter i organsystem, baserat på morfologiska, histologiska och biokemiska undersökningar. I vissa fall orsakade ipidakrin i en dos på 0,2-1,2 mg/kg bradykardi hos hundar. Högre doser sänkte trycket i ventriklarna och aortan i samband med kolinerg stimulering.

I en 90 dagars toxicitetsstudie med upprepade doser på råttor var NOAEL (No-observed-adverse-effect level) för total toxicitet hos hanrättor 21 mg/kg/dag vid oral administrering. NOAEL nåddes inte hos honor eftersom ipidakrinrelaterade förändringar i laboratorieparametrar (sänkta glukoskoncentrationer) observerades vid alla doser (14 mg/kg, 21 mg/kg, 31,5 mg/kg). Den lägsta observerade biverkningsnivån (LOAEL) för honor var 14 mg/kg/dag (motsvarande dos för människor (kvinnor) är 2,3 mg/kg, vilket motsvarar den terapeutiska dosnivån). Ipidakrinassocierade minskningar av glukoskoncentrationer hos honrättor observerades med 10 % i den första gruppen (14 mg/kg), med 13,5 % i den andra gruppen (21 mg/kg) och med 17,2 % i den tredje gruppen (31,5 mg/kg) jämfört med kontrollgruppen. Denna effekt observerades och var irreversibel hos honrättor i satellitgruppen som fick ipidakrin vid 31,5 mg/kg. Reversibiliteten av effekten vid lägre doser undersöktes inte (14 mg/kg, 21 mg/kg). Däremot var dietintaget likartat i alla grupper. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är okänd.

Standardstudier av genotoxicitet (*in vitro*, *in vivo*) visade ingen speciell risk för människor.

Carcinogenicitet, mutagenicitet, teratogenicitet, embryotoxicitet

Studier påvisade inte någon cancerframkallande, mutagen, teratogen eller embryotoxisk potential, inte heller allergisk potential eller immunotoxicitet för ipidakrin, och det finns inga faror för det endokrina systemet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Potatisstärkelse
Torr potatisstärkelse
Kalciumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister innehållande 50 eller 100 tabletter.

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

MD-Pharm, s.r.o.
Ludmily Hořké 66/15,
747 21 Kravaře,
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipidacrine MD-Pharm 20 mg tabletter: MTnr.: 41702

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Ska fyllas i nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.10.2024