

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 ristiuurre, 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. käänteisefektia, 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

glukoosiliukseen kombinoiden.

4.3 Vasta-aiheet

Ehdottomat: Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (biperideenihydrokloridille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, hoitamaton ahdaskulmaglaukooma, ruoansulatuselimien 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 löntitiheyttä 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 entsyymaattista inaktiivisuutta.

Biperideeni voi pahentaa kohtausoireita niillä epilepsiapotilailla, joiden kohtausoireet ovat olleet hyvin kontrollissa antikonvulsiivisen 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 |
| Psykkiset 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 kokonaisuniajasta pienenee. |
| | Hyvin harvinainen | hermostuneisuus, euforia |
| Hermosto | Harvinainen | väsymys, huimaus, muistivaikeudet |

| | | |
|---|-------------------|---|
| | 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 kudus | 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 (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 atropiini- ja antokoliinimyrkytyksessä 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 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 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 parkinsonismioireisiin (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 $1,6 \pm 0,3$ ng/ml 1. ja 15. päivänä. Muuttumatonta biperideeniä ei todettu virtsassa.

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 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä 15°C - 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa.

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

28.6.2018