# **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

1. **NÁZOV LIEKU**

Akineton

5 mg/ml

# injekčný roztok

1. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU**

1 ml injekčného roztoku obsahuje 5 mg biperidéniumlaktátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. **LIEKOVÁ FORMA**

# Injekčný roztok.

# Vzhľad lieku: číry bezfarebný roztok.

pH roztoku je 4,8 – 5,8.

1. **KLINICKÉ ÚDAJE**
	1. **Terapeutické indikácie**

Akineton je indikovaný dospelým, deťom a dospievajúcim na liečbu:

* Parkinsonovho syndrómu, hlavne svalovej rigidity a tremoru;
* extrapyramídových príznakov, ako sú akútna dystónia, akatízia;
* Parkinsonovho syndrómu vyvolaného neuroleptikami a podobne pôsobiacimi liekmi;
* otravy nikotínom alebo organofosfátmi.
	1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba sa zvyčajne začína malou dávkou, ktorá sa postupne zvyšuje v závislosti od terapeutického účinku a nežiaducich účinkov.

Opatrné dávkovanie je potrebné u starších pacientov, najmä u pacientov s organickým psychosyndrómom a u pacientov so zvýšenou náchylnosťou na cerebrálne záchvaty. Skúsenosti s Akinetonom v pediatrii sú nedostačujúce a súvisia hlavne s krátkodobou liečbou liekmi indukovanej dystónie (napr. spôsobenej neuroleptikami alebo metoklopramidom a príbuznými zlúčeninami).

*Parkinsonov syndróm*

V závažných prípadoch môže byť terapia začatá dávkou 10 – 20 mg biperidéniumlaktátu (2 – 4 ml injekčného roztoku), rozdelenou do niekoľkých dávok rozvrhnutých počas dňa v intramuskulárnej alebo pomalej intravenóznej injekcii.

*Liekmi vyvolané extrapyramídové príznaky*

Na dosiahnutie rýchlej terapeutickej odpovede môže byť dospelým podaná jednorazová dávka 2,5 – 5 mg biperidéniumlaktátu (0,5 – 1 ml injekčného roztoku Akinetonu) intramuskulárnou alebo pomalou intravenóznou injekciou. Ak je potrebné, môže byť rovnaká dávka zopakovaná po 30 minútach. Maximálna denná dávka je 10 – 20 mg biperidéniumlaktátu (2 – 4 ml injekčného roztoku Akinetonu).

Deťom môže byť pomaly intravenózne podaná nasledujúca dávka:

do 1 roku: 1 mg biperidéniumlaktátu (0,2 ml),

do 6 rokov: 2 mg biperidéniumlaktátu (0,4 ml),

do 10 rokov: 3 mg biperidéniumlaktátu (0,6 ml).

Ak je potrebné, môže sa rovnaká dávka zopakovať po 30 minútach.

Injekcia sa má prerušiť, pokiaľ si to vyžaduje povaha príznakov počas podania.

*Otrava nikotínom*

V prípade akútnej otravy nikotínom je vhodné doplniť obvyklé opatrenia intramuskulárnou injekciou 5 – 10 mg biperidéniumlaktátu (1 – 2 ml) a pri ohrození života pacienta intravenóznym podaním 5 mg biperidéniumlaktátu (1 ml injekčného roztoku Akinetonu).

*Otrava organofosfátmi*

Akineton sa dávkuje individuálne. Podľa závažnosti otravy sa aplikuje opakovane jedna ampulka intravenózne až do odznenia príznakov otravy.

* 1. **Kontraindikácie**

Precitlivenosť na biperidéniumlaktát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akineton je kontraindikovaný u pacientov:

* s neliečeným glaukómom s ostrým uhlom
* s mechanickou stenózou v gastrointestinálnom trakte,
* s megakolónom alebo nepriechodnosťou čriev.
	1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Nežiaduce účinky sa objavujú najmä na začiatku liečby a tiež pri náhlom zvýšení dávky. Vynímajúc prípady vitálnych komplikácií, treba sa vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby pre riziko nadmernej protiregulačnej reakcie. Starší pacienti, najmä s cerebrálnymi léziami vaskulárnej alebo degeneratívnej povahy, môžu často vykazovať zvýšenú senzitivitu, dokonca aj pri terapeutickom dávkovaní lieku.

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že centrálne účinkujúce lieky, ako je Akineton, môžu viesť k zvýšenej náchylnosti na cerebrálne záchvaty. Tento fakt sa má preto vziať do úvahy v manažmente predisponovaných osôb.

Boli pozorované jednotlivé prípady abúzu Akinetonu s následnou závislosťou. Tento jav môže byť spojený s náladu povznášajúcim a prechodne euforizujúcim účinkom lieku, ktorý bol občas pozorovaný.

Počas dlhodobej liečby sa má pravidelne kontrolovať vnútroočný tlak.

Akineton je relatívne kontraindikovaný pri hypertrofii prostaty s hromadením zvyškového moču a pri stavoch, ktoré môžu byť spojené s rizikom vzniku život ohrozujúcej tachykardie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke s 1 ml injekčného roztoku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

* 1. **Liekové a iné interakcie**

Podávanie Akinetonu s ďalšími anticholinergnými liekmi, napr. psychotropnými liekmi, antihistaminikami, antiparkinsonikami a spazmolytikami môže zhoršiť centrálne a periférne nežiaduce účinky. Súbežné podávanie chinidínu môže zvýšiť anticholinergný kardiovaskulárny účinok (najmä na A-V prevod).

Súbežné podávanie levodopy a biperidéniumlaktátu môže potencovať dyskinézu. Oneskorená dyskinéza, indukovaná neuroleptikami, môže byť Akinetonom zosilnená. Príznaky Parkinsonovho syndrómu v prítomnosti existujúcej oneskorenej dyskinézy sú niekedy také závažné, že anticholinergná liečba je nevyhnutná.

Anticholinergiká môžu zosilňovať centrálne nežiaduce účinky petidínu.

Akineton môže zvýšiť účinok alkoholu.

Akineton môže antagonizovať účinok metoklopramidu a liečiv s podobným účinkom na gastrointestinálny trakt.

* 1. **Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití biperidéniumlaktátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Akinetonu počas gravidity,

najmä počas prvého trimestra.

Dojčenie

Biperidéniumlaktát je vylučovaný do materského mlieka, kde môže dosiahnuť rovnaké koncentrácie ako v plazme matky. Keďže typ a rozsah metabolizácie u novorodencov nie je známy a farmakologické a toxikologické účinky nemôžu byť vylúčené, všeobecne sa odporúča prerušiť dojčenie počas liečby Akinetonom.

Anticholinergiká môžu inhibovať laktáciu. V tejto oblasti nie sú dostupné údaje pre Akineton.

* 1. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Centrálne a periférne nežiaduce účinky Akinetonu môžu znížiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, predovšetkým ak je užívaný v kombinácii s ďalšími centrálne pôsobiacimi liekmi, anticholinergikami alebo s alkoholom.

* 1. **Nežiaduce účinky**

Nasledujúce frekvencie boli použité ako základ pri hodnotení výskytu nežiaducich účinkov podľa konvencií MedDRA:

veľmi časté (≥1/10),

časté (≥1/100 až <1/10),

menej časté (≥1/1 000 až <1/100),

zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000),

veľmi zriedkavé (<1/10 000),

neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť najmä na začiatku liečby a v prípade, že sa dávka zvyšuje príliš rýchlo. Vzhľadom na neznámy počet neznámemu počtu užívateľov frekvencia spontánne hlásených nežiaducich účinkov sa nedá presne určiť.

Infekcie a nákazy:

*Neznáme:* parotitída.

Poruchy imunitného systému:

*Veľmi zriedkavé:* hypersenzitivita.

Psychické poruchy:

*Zriedkavé:* V prípade vyšších dávok nepokoj, agitovanosť, strach, zmätenosť, delírium, halucinácie, nespavosť. Stimulácia CNS sa vyskytuje častejšie u pacientov s príznakmi zhoršenej cerebrálnej funkcie a môže vyžadovať zníženie dávky. Boli hlásené prípady dočasného zníženia REM spánku (fáza spánku s rýchlym pohybom očí), výsledkom čoho je predĺženie času, kým sa dostaví táto fáza spánku a percentuálny pokles trvania tejto fázy vzhľadom na celkovú dĺžkuk celkovej dĺžke spánku.

*Veľmi zriedkavé*: nervozita, eufória.

Poruchy nervového systému:

*Zriedkavé:* únava, závraty, poruchy pamäti.

*Veľmi zriedkavé:* bolesť hlavy, dyskinéza, ataxia, poruchy reči, zvýšená dispozícia k mozgovým záchvatom a kŕčom (konvulziám).

Poruchy oka:

*Veľmi zriedkavé:* poruchy akomodácie, mydriáza a fotosenzitivita, glaukóm s úzkym uhlom (odporúča sa pravidelné kontrolovanie vnútroočného tlaku).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

*Zriedkavé:* tachykardia.

*Veľmi zriedkavé*: bradykardia. Po parenterálnom podaní môže dôjsť k poklesu krvného tlaku.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

*Zriedkavé:* sucho v ústach, nauzea, poruchy trávenia.

*Veľmi zriedkavé*: zápcha.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

*Veľmi zriedkavé*: znížené potenie, alergická vyrážka.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

*Zriedkavé:* svalové zášklby.

Poruchy obličiek a močových ciest:

*Veľmi zriedkavé:* ťažkosti pri močení najmä u pacientov s adenómom prostaty (odporúča sa zníženie dávky), zriedkavejšie retencia moču.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

*Zriedkavé:* vyčerpanosť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

* 1. **Predávkovanie**

*Príznaky predávkovania*

Príznaky sú podobné ako pri otrave atropínom, keď pacienti vykazujú periférne anticholinergné príznaky (rozšírené, pomaly reagujúce pupily, suchá sliznica, začervenanie tváre, zrýchlenie srdcovej činnosti, oslabenie mechúra a čriev, zvýšená telesná teplota hlavne u detí) a CNS príznaky (agitovanosť, delírium, zmätenosť, zahmlievanie vedomia a/alebo halucinácie). Pri ťažkých otravách existuje nebezpečenstvo zlyhania krvného obehu a dýchania.

*Terapeutické opatrenia*

Odporúčané antidotá sú inhibítory acetylcholínesterázy, hlavne fyzostigmín, ktorý prechádza do cerebrospinálneho moku, teda zmierňuje príznaky CNS. V prípade nutnosti a v závislosti od závažnosti príznakov je potrebné podporiť kardiovaskulárne a respiračné funkcie (inhalácia kyslíka), znížiť telesnú teplotu a vyprázdniť mechúr pomocou katétra.

1. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**
	1. **Farmakodynamické vlastnosti**

#### Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, anticholinergiká

ATC kód: N04AA02

Experimenty na izolovanom orgáne a celom zvierati ukazujú, že účinok biperidénu je spôsobený jeho typickým antagonizmom voči acetylcholínu, pričom v popredí je najmä účinok na CNS. Periférne anticholinergné účinky sú relatívne menej závažné.

V porovnaní s atropínom má biperidén slabý periférny vegetatívny účinok.

V štúdiách väzby na ľudský muskarínový receptor sa zistila vysoká afinita biperidénu na podtriedu M1, čiže na hlavný typ muskarínového receptora v mozgu.

Tremor, zapríčinený centrálnym účinkom cholinergných látok (tremorin, pilokarpín) alebo katalepsia a svalová rigidita, spôsobená podaním neuroleptík alebo rezerpínu u zvierat, sú podaním biperidénu priaznivo ovplyvnené.

Na rôznych zvieracích modeloch bol preukázaný psychomotoriku aktivujúci účinok biperidénu.

Biperidén je najmä centrálne pôsobiace anticholinergikum. Terapeutický účinok pri Parkinsonovom syndróme a liekmi indukovaných extrapyramídových príznakoch je podmienený kompetitívnou väzbou na muskarínové receptory, najmä na receptory typu M1.

* 1. **Farmakokinetické vlastnosti**

Krivka plazmatickej koncentrácie biperidénu bola po intravenóznej injekcii 4 mg biperidéniumlaktátu (ekvivalentné 3,1 mg biperidénu) u šiestich zdravých jedincov dvojfázová s polčasom 1,5 hodiny pre rýchlu a 24 hodín pre terminálnu fázu. Plazmatický klírens bol približne 50 l/h.

Porovnávacia skúška s tabletami Akinetonu ukázala, že po perorálnom podaní je biperidén (4 mg biperidéniumchloridu, ekvivalentné 3,59 mg bázy) absorbovaný rýchlo, po oneskorení sa 0,5 hodiny a s biologickým polčasom 0,3 hodiny. Maximálna plazmatická koncentrácia okolo 4 ng/ml je dosiahnutá asi po 1,5 hodine. Biologická dostupnosť je asi 30 %. Eliminačný polčas 21 hodín je podobný polčasu po intravenóznom podaní.

## Väzba na proteíny

Biperidén je do značnej miery viazaný na plazmatické bielkoviny. Ako väzbový partner prichádza najviac do úvahy albumín a kyslý α1-glykoproteín (α1-AGP). Miera väzby, ktorá je nezávislá od koncentrácie v rozsahu vysoko nad terapeutickou hladinou, je približne 94 % u žien a 93 % u mužov.

## Metabolizmus

Neexistujú štúdie metabolizmu biperidénu po intravenóznom podaní.

V moči zdravých dobrovoľníkov, ktorí perorálne užili jednorazovú dávku 10 mg biperidénu neboli detegované po 24 hodinách ani nezmenené látky ani fenolické metabolity. Identifikácia metabolitov pomocou hmotnostnej spektrometrie ukázala, že asi 60 % látky bolo hydroxylovanej na bicykloheptánovom kruhu a asi 40 % metabolitov vykazovalo tiež OH skupinu na piperidínovej časti molekuly.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Chronická toxicita

Biperidén bol podávaný psom plemena Beagle v perorálnej dávke 6, 20, 63 a 200 mg/kg telesnej hmotnosti počas 6 mesiacov.

Potkanom bola podávaná perorálna dávka 30, 95 a 300 mg/kg telesnej hmotnosti v jedle počas 9 a 15 mesiacov.

Počas týchto štúdií boli opakovane robené klinické vyšetrenia krvných a močových testov a rozličných biochemických analýz séra. Orgány uhynutých a usmrtených zvierat boli predmetom makroskopických a mikroskopických vyšetrení.

Biperidén bol dobre tolerovaný psami plemena Beagle v rozsahu dávok 6 - 63 mg/kg telesnej hmotnosti. U psov po podaní dávky 63 mg/kg telesnej hmotnosti bol pozorovaný len o trochu nižší prírastok hmotnosti ako u kontrolných zvierat. Dávka 200 mg/kg telesnej hmotnosti mala letálny účinok po viac ako 6-mesačnom podávaní.

Okrem nevýznamnej redukcie príjmu potravy, potkany, ktorým bola podávaná dávka 30 mg/kg telesnej hmotnosti nevykazovali nežiaduce účinky vo vzťahu k biperidénu. Miera mortality u zvierat po podaní dávok 95 a 300 mg/kg telesnej hmotnosti bola vyššia ako u kontrolných zvierat.

Makroskopické a mikroskopické vyšetrenia orgánov psov plemena Beagle a potkanov neodhalili žiadne zmeny súvisiace s biperidénom.

Reprodukčná toxicita

Biperidén bol podaný perorálne v dávkach do 60 mg/kg telesnej hmotnosti gravidným potkanom kmeňa Sprague-Dawley a ruským králikom v období organogenézy. Ani po podaní dávok toxických pre samice neboli u plodov porodených hysterektómiou pozorované malformácie súvisiace s biperidénom.

Mutagenita a karcinogenita

Na stanovenie genotoxického potenciálu biperidénu boli vykonané nasledujúce testy: Ames Salmonella/mikrozómový test, HPRT (hypoxantín-guanín fosforibozyl transferáza) test na bunkách typu V79 čínskych škrečkov, test chromozómových aberácií na ľudských lymfocytoch *in vitro* a chromozómový aberačný test *in vivo* na kostnej dreni potkanov (jednorazové perorálne podanie dávky 398 mg/kg telesnej hmotnosti).

Výsledky týchto testov ukázali, že biperidén nespôsobuje génové mutácie u baktérií a v bunkách cicavcov *in vitro* a nespôsobuje ani chromozómové aberácie v bunkách cicavcov *in vitro* a *in vivo*.

Dlhodobé výskumy karcinogénneho potenciálu u zvierat nie sú k dispozícii.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

* 1. **Zoznam pomocných látok**

Nátriumlaktát, voda na injekciu.

* 1. **Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

* 1. **Čas použiteľnosti**

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ampulka z bezfarebného skla, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 5 x 1 ml.

**6.6 Špeciálne opatrenie na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

1. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Laboratorio Farmaceutico S.I.T. S.r.l.

Via Cavour 70

27035 Mede (PV)

Taliansko

1. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

27/0127/94-S

**9. DÁTUM REGISTRÁCIE / DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 1994

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15.januára 2007

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2018