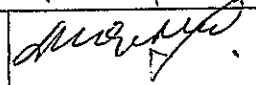


627/22-10-02

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**Akineton®, Tablets
Akineton®, таблетки**1. Търговка марка на медицинския продукт**Akineton®, Tablets
Akineton®, таблетки**2. Качествен и количествен състав**

1 таблетка съдържа 2 мг бипериден хидрохлорид/ biperiden hydrochloride

3. Лекарствена форма

таблетки

4. Клинична част**4.1. Терапевтични показания/индикации**

Паркинсонов синдром, особено при мускулна ригидност и тремор; Екстрапирамидни симптоми, като остра дистония, акатизия, или паркинсонов синдром, провокиран от невролептици или други медикаменти с подобен ефект.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Терапията с Akineton® се започва с постепенно повишаващи се дози, в зависимост от желания ефект и от нежелани лекарствени реакции.

При по-възрастни пациенти, особено тези с предхождащо органично мозъчно увреждане е необходимо внимателно дозиране.

Опитът с Akineton® при деца е ограничен и се простира предимно върху ограничено по време приложение при медикаментозно предизвикани дистонии (напр. от невролептици или метоклопрамид и аналогични съединения).

Паркинсонов синдром:

Ако не е предписано друго, терапията с Akineton® започва с постепенно увеличаващи се дози за индивидуално титриране на дозата. При достигане на оптималната доза пациента може да бъде превключен на Akineton Retard®.

При възрастни, лечението се започва с орална доза 1 мг два пъти на ден (2 x 1/2 таблетка). Дозата може да бъде увеличавана с 2 мг (1 таблетка) на ден. Поддържащата доза е 3 - 16 мг/ден (1/2-2 таблетки 3 до 4 пъти дневно. Максималната дневна доза е 16 мг (8 таблетки). Общата дневна доза трябва да бъде разделена на няколко приема през деня.

Медикаментозно предизвикани екстрапирамидни симптоми: В зависимост от тежестта на симптомите, възрастните трябва да приемат 1 - 4 мг (1/2 - 2 таблетки) един до четири пъти дневно, като съпътстваща невролептика терапия.

Децата от 3 - 15 год приемат 1 - 2 мг (1/2 - 1 таблетка) един до три пъти дневно.

Таблетките Akineton® се приемат с течност, за предпочитане след храна. Нежеланите лекарствени действия от страна на стомашно-чревния тракт могат да бъдат минимизирани чрез приема на таблетките непосредствено след ядене.

Продължителността на лечението зависи от естеството и протичането на заболяването. Терапията с Akineton® трябва да се отменя с постепенно намаляване на дозата.



4.3. Контраиндикации / Противопоказания

Akineton ® е абсолютно контраиндициран при пациенти с позната свръхчувствителност към активната лекарствена субстанция (или друг компонент на готовата форма), нелекувана закритоъгълна глаукома, механични стенози на стомашно-чревния тракт, като мегаколон или илеус.

Хипертрофията на простатата със задръжка на резидуална урина и състояния, можещи да доведат до опасни за живота тахикардии, са относителни контраиндикации.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки

Странични ефекти настъпват особено в началото на терапията и при твърде бързо покачване на дозата. Освен при животозастрашаващи компликации, трябва да се избягва внезапното прекъсване на терапията поради опасност от преваляване на противоположната регулация. По-възрастните пациенти, особено тези с органични мозъчни изменения от съдов или дегенеративен тип, могат често да проявят повишена чувствителност спрямо субстанцията още при терапевтични дози.

Резултати от експерименти с животни демонстрираха, че централнодействащите антихолинергични средства като Akineton ® могат да доведат до повишена тенденция към церебрални гърчове. Това трябва да се има предвид при съответна предиспозиция.

Трябва да се изследва регулярно вътреочното налягане.

4.5. Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие.

Приложението на Akineton ® в комбинация с други антихолинергични психотропни медикаменти, антихистамини, антипаркинсонови средства и спазмолитични медикаменти, може да доведе до засилване на централните и периферни странични ефекти. При едновременна употреба на хинидин може да се стигне до засилване на антихолинергичните сърдечни ефекти (особено AV- проводимостта).

Едновременната употреба на Akineton ® и леводопа може да доведе до засилване на дискинезиите. Късните дискинезии предизвикани от невролептици могат да бъдат засилени от Akineton ®. Понякога паркинсоновите симптоми при късни дискинезии са толкова тежки, че антихолинергичната терапия остава необходима. Антихолинергичните могат да засилят ефекта върху ЦНС на петидин.

При употреба на бипериден може да се увеличи ефектът на алкохола.

Действието на метоклопрамид и субстанции със сходен ефект върху гастроинтестиналния тракт се антагонизират от терапия с бипериден.

Наблюдавана е и злоупотреба с бипериден. Този феномен може да сесвърже с наблюдаваното понякога повишаване на настроението и преходния еуфоричен ефект от медикамента.

4.6. Бременност и лактация

Не съществуват данни, които да предполагат, че прилагането на Akineton ® представлява особен тератогенен риск. Липсата на опит за употреба на Akineton ® при бременни, особено през първите месеци на бременността изисква оценка на съотношението риск/ полза за майката и плода. Антихолинергичните средства могат да доведат до инхибиране на лактацията. Не съществуват данни по този въпрос за Akineton ®. Той се екскретира с майчиното мляко, като там могат да се достигнат концентрации, равни на тези в плазмата на майката. Отсъствието на данни за титрация



степенята на биотрансформация на препаратите при новородени, както и във връзка с това, че не е изключена възможността от фармакологично и токсично повлияване на новороденото, се препоръчва кърменето да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде увредена във връзка с централните и периферни странични ефекти на препаратите особено в случаите, в които Akineton® се приема съвместно с други централно действащи лекарства, антихолинергични средства и алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции от страна на ЦНС са уморяемост, замаяност и сънливост. Главно, при приемане на по-високи дози се наблюдава възбуждане, тревожност, обърканост, еуфория, понякога нарушения в паметта и в отделни редки случаи халюцинации и делириум нервност, главоболие и безсъние. Понякога при приемането на Akineton® са наблюдавани дискинезия, атаксия, мускулни потрепвания и нарушения на речта. Стимулацията на ЦНС е честа при пациенти с нарушена церебрална функция и може да е необходима редуция на дозата.

Периферните странични ефекти включват сухост в устата, рядко подуване на слюнните жлези, разстройство на акомодацията, мидриаза, съпроводена с фотофобия, хипохидроза, стомашни симптоми, гадене, констипация и тахикардия или, в много редки случаи, брадикардия.

В някои случаи, особено при болни с хипертрофия на простата, Akineton® може да предизвика затруднения при уриниране (в такива случаи се препоръчва понижаване на дозата) и в по-редки случаи - задръжка на урината (антидот: карбахол).

Възможна е проявата на тясно-ъгълна глаукома. Вътреочното налягане трябва да се контролира редовно.

Има съобщения за проява на свръхчувствителност и изолирани случаи на алергични реакции.

4.9. Предозиране и интоксикация

Признаците на предозиране са подобни на тези, наблюдавани при интоксикация с атропин като при пациентите се проявяват периферни антихолинергични симптоми (разширени бавно реагиращи зеници, сухи лигавици, зачервяване, тахикардия, атония на червата и пикочния мехур, повишена температура - особено при деца), както и увреждане на централната нервна система (възбуда, делир, конфузни състояния, дезориентация и/или халюцинации). При тежки интоксикации съществува риск от сърдечен и респираторен колапс. Терапевтични мерки при отравяне: Като антидот се препоръчва прилагането на инхибитор на ацетилхолинестеразата, за предпочитане физостигмин, който преминава през кръвно-мозачната бариера. Ако се налага и в зависимост от тежестта на симптомите се прилагат средства за повлияване на сърдечно-съдовата система и дишането (кислород), както и катетеризация на пикочните пътища. Ако е необходимо се прилагат и средства за понижаване на температурата.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Експерименти проведени върху изолирани органи или здрави животни показва, че действието на Akineton® е посредством типично антагонизиране на ацетилхолина. Неговият ефект върху ЦНС е особено изразен. За разлика от това периферните антихолинергични ефекти са от сравнително по-малко значение.

За разлика от атропина, бипериден притежава по-слаби периферни вегетативни ефекти.



Проучвания върху свързването с човешки мускаринови рецептори показаха висок афинитет на бипериден към M1 субклас, основния тип мускаринови рецептори в мозъка.

Треморът предизвикан от централно действащи холинергични агенти (треморин, пилокарпин) или каталепсия и мускулната ригидност причинени от невролептици или резерпин при животни, се повлияват добре от приложение на бипериден.

Психомоторно активирацият ефект на Akineton® е наблюдаван при различни животински видове.

Akineton® е предимно централно действащ антихолинергичен агент, чието терапевтично действие при паркинсонов синдром и лекарствено индуцирани ЕПС се дължи на конкуритивното свързване с мускариновите рецептори и по-специални с M₁ рецепторите.

5.2. Фармакокинетични свойства

Кривата на плазмената концентрация на бипериден у б здрави доброволци след интравенозно приложение на 4 мг бипериден лактат е двуфазна: с полуживот от 1,5 часа за бързата и 24 часа за бавната фаза. Плазмения клирънс от 50 л/час е висок.

След орално приложение на 4 мг бипериден от б здрави доброволци на възраст 20 – 33 год., резорбцията настъпва бързо след около 27 мин. Максималната плазмена концентрация от около 5,1 ngr/l се достигна за 1,5 часа.

В друго проучване, пикови плазмени нива от 1,01-6,53 и 3,2-5,0 ngr /l бяха измерени на 0,5 до 2 часа след приема на медикамента.

В сравнително проучване 10 здрави млади доброволци (24 +/- 4,7 год.) и възрастни пациенти (77,4 +/- 4,8 год.) получиха единична орална доза от 4 мг бипериден. Седем дни по-късно им е назначен 2 мг бипериден два пъти дневно за б дни. Нивата на бипериден бяха определени на ден 1 и 15.

Бяха оценени основните фармакокинетични параметри.

	ден 1		ден 15	
	млади доброволци	стари пациенти	млади доброволци	стари пациенти
ср _{max} (ng/ml ⁻¹)	4,3 +/- 2,6	7,2 +/- 4,4	2,5 +/- 1,4	4,2 +/- 2,2
t _{max} (h)	0,9 +/- 0,4	1,6 +/- 0,7	0,8 +/- 0,3	1,6 +/- 0,3
T _{1/2 z} (h)	14,2 +/- 3,2	30,2 +/- 6,4	24,5 +/- 8,8	38,5 +/- 12,2
AUC _{0-∞} (ng/ml ⁻¹)	28,6 +/- 3,5	78,7 +/- 36,6	20,9 +/- 36,6	98,01 +/- 36,7

p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001

Бипериден се свързва с плазмените протеини в 94% при жените и 93% при мъжете.

Обемът на разпределение е 24 +/- 4,1 л/кг.

Неговата бионаличност е около 30%. Биологичният полуживот е 21 часа и е близко до това след интравенозно приложение.

Бипериден се метаболизира почти напълно. Непроменен бипериден не се открива в урината. Основният метаболит се образува чрез хидроксилиране в бициклохептеновия пръстен (60%) макар че се удостоверява и известно хидроксилиране (40%) в пипердиновия пръстен. Различните



метаболити (хидроксилирани и конюгирани) се излъчват в равни количества с урината и фецеса.

Полуживота на окончателната плазмена елиминация е между 11 и 21,3 часа след единична орална доза от 4 мг на млади здрави лица и между 23,8 и 36,6 часа при възрастни пациенти.

Плазмения клирънс е бил 11,6 +/- 0,8 мл/мин./кг т.т.

Системната бионаличност след орално приложение е само 33% +/- 5%.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологични данни

Бипериден е прилаган орално в продължение на 6 месеца на кучета Бийгъл в дози 6, 20, 63 и 200 mg/kg телесна маса. На плъхове орално са прилагани дози 30, 95 и 300 mg/kg телесна маса за периоди от 9 и 15 месеца.

През това време са правени клинични прегледи, тестове на кръв и урина, различни биохимични изследвания на серума. Органите на сецираните животни са били обект на микроскопски и макроскопски прегледи.

В приложените дози бипериден се понася добре. При кучетата, третирани с доза 63 mg/kg т.м. нарастването на телесната маса е леко забавено в сравнение с контролите. Дозата 200 mg/kg т.м. е летална при прилагане в продължение на повече от 6 седмици.

Независимо от лекото намаляване на приема на храна, при плъховете третирани с доза 30 mg/kg т.м. на са установени свързани с веществото нежелани ефекти. Смъртността при животните, третирани с дози 95 и 300 mg/kg т.м. е по-висока в сравнение с контролите.

Макроскопските и микроскопски изследвания на органите на кучетата и плъховете не са показали промени, които да се дължат на веществото.

Репродукционна токсикология

Бипериден в дози 60 mg/kg и 40.5 mg/kg т.м. е прилаган орално на бременни плъхове порода Sprague-Dawley и зайци руска порода в периода на органогенеза. Не са наблюдавани малформации на плода (отделен чрез хистеректомия) които да се дължат на прилаганото вещество дори и след прилагане на токсични за майката дози.

Мутагенност и карциногенност

Изследван е генотоксичният потенциал на бипериден с използване на следните тестове: Еймс Салмонела /микрозомен тест; HPRT тест на клетъчна линия V79 от китайски хамстер; тест за хромозомна аберация на човешки лимфоцити ин витро и ин виво тест за хромозомна аберация на костен мозък на плъхове (след еднократно въвеждане на доза 398 mg/kg т.м.) .

На базата на тези изследвания може да се твърди, че бипериден не предизвиква генни мутации или хромозомни аберации на бактерии и клетки на бозайници ин витро, както на клетки на бозайници ин витро и ин виво .

Няма данни от дългосрочни проучвания на карциногенния потенциал на бипериден при животни.

6. Фармацевтични данни

6.1. Състав на помощните вещества и други съставки

Калциев хидрогенфосфат, картофена скорбяла, микрокристалинна целулоза, лактозен монохидрид, магнезиев стеарат, царевично нишесте, кополивидон, талк.



6.2. Несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Условия на съхранение

Няма

6.5. Данни за опаковката

Таблети в блистер (ПВЦ фолио и покриващо алуминиево фолио)

6.6. Инструкция за съхранение

Съхранявай на недостъпно за деца място.

7. Производител

Abbott GmbH & Co.Kg
67061 Ludwigshafen,
Germany

8. Притежател на на разрешението за употреба:

Abbott GmbH & Co.Kg
65205 Wiesbaden,
Germany

9. Първа регистрация – 519 / 06.07.1993 г.

10. Последна редакция на текста – 07.05.1998 г.

