

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Akinetón Retard 4 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 4 mg de biperideno hidrocloreto.

Excipiente con efecto conocido

Lactosa monohidrato 252 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos, ovalados, blancos, con una ranura.
La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Akinetón Retard está indicado en adultos en:

- Síndromes Parkinsonianos, especialmente con sintomatología de rigidez muscular y temblor.
- Sintomatología extrapiramidal, como distonía aguda, acatisia, acinesia, rigidez, sialorrea, sudoración y síndrome parkinsoniano, provocada por medicamentos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con biperideno normalmente se debe iniciar con dosis bajas de comprimidos de liberación inmediata. La dosis debe ser ajustada en cada paciente, dependiendo de la eficacia y la tolerabilidad.

La duración del tratamiento con biperideno dependerá de la naturaleza y curso de la enfermedad. El tratamiento deberá suspenderse gradualmente.

Síndromes Parkinsonianos

La dosis recomendada es de 4 mg a 8 mg de biperideno hidrocloreto (1 ó 2 comprimidos de Akinetón Retard) al día. La dosis máxima recomendada es de 12 mg al día (3 comprimidos de Akinetón Retard).

Akinetón Retard 4 mg comprimidos se puede tomar tanto por la mañana en dosis única o por la mañana y por la noche. Si en casos excepcionales se deben tomar tres comprimidos de liberación prolongada al día, no se debe sobrepasar una dosis única de dos comprimidos de Akinetón Retard (correspondiente a 8 mg de biperideno hidrocloreto).

Sintomatología extrapiramidal inducida por medicamentos:

La dosis recomendada es de 4 mg de biperideno hidrocloreto al día (1 comprimido de Akinetón Retard). La dosis diaria requerida puede variar de 2 mg hasta 6 mg al día de hidrocloreto de biperideno en función de las necesidades individuales del paciente.

Esta forma farmacéutica no es adecuada para la administración de dosis menores a 4 mg. Para los casos en los que sea necesario una dosis inferior o superior a 4 mg biperideno hidrocloreto existe comercializado Akinetón 2 mg comprimidos.

Cambio de tratamiento desde Akinetón 2 mg comprimidos de liberación inmediata a Akinetón Retard 4 mg comprimidos de liberación retardada

Para conseguir una pauta posológica más cómoda, los pacientes que estén siendo tratados en la actualidad con comprimidos de liberación inmediata de Akinetón, pueden pasar a ser tratados con comprimidos de liberación prolongada de Akinetón Retard.

El cambio a la cantidad necesaria de principio activo de liberación prolongada no debe realizarse bruscamente sino que se aconseja un plazo de 10 – 20 días hasta alcanzar la dosis necesaria de biperideno para cada paciente.

Debe tenerse en consideración que 1 comprimido de liberación prolongada de Akinetón Retard 4 mg contiene el doble de cantidad de principio activo que 1 comprimido de liberación inmediata de Akinetón 2 mg. Sin embargo, para tratamientos con Akinetón Retard 4 mg comprimidos de liberación prolongada puede ser suficiente una dosis total inferior a la administrada previamente con Akinetón 2 mg.

La dosis tiene que determinarse individualmente dependiendo de la acción terapéutica y de las reacciones adversas que presente el paciente.

Las dosis recomendadas para el cambio de tratamiento son:

- Para pacientes con tratamientos de medio comprimido de Akinetón 2 mg comprimidos de liberación inmediata tres veces al día o 1 comprimido de Akinetón 2 mg comprimidos de liberación inmediata dos veces al día, se recomienda el cambio a 1 comprimido de Akinetón Retard 4 mg comprimidos de liberación prolongada al día.
- Para pacientes con tratamientos de 1-2 comprimidos de Akinetón 2 mg comprimidos de liberación inmediata tres veces al día, se recomienda el cambio a 1-2 comprimidos de Akinetón Retard 4 mg comprimidos de liberación prolongada por día.

Población de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada y especialmente aquellos con una mayor susceptibilidad en sufrir convulsiones son más sensibles a la medicación anticolinérgica, por ello se requiere precaución en la dosificación.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Akinetón Retard en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua.

Para minimizar los efectos adversos gastrointestinales, se recomienda tomar Akinetón Retard con algo de líquido preferiblemente durante o después de una comida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Obstrucción intestinal, megacolon o íleo.
- Glaucoma de ángulo cerrado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Akinetón Retard debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan:

- Hipertrofia de próstata, por la posible retención urinaria provocada por los anticolinérgicos.
- Arritmias cardíacas, ya que los anticolinérgicos pueden producir taquicardia.
- Epilepsia.

La suspensión brusca del tratamiento no es aconsejable por el peligro de una exacerbación de los síntomas excepto cuando aparecen complicaciones vitales.

La población de edad avanzada tiene una susceptibilidad especial a medicamentos que afecten a sistema nervioso central. En estos pacientes la administración de anticolinérgicos puede producir confusión mental, mareos, agitación, alteraciones del comportamiento y euforia.

La discinesia tardía inducida por los neurolepticos puede aumentar ocasionalmente tras la administración de Akinetón Retard. No obstante los síntomas parkinsonianos son tan graves en algunos pacientes con discinesia tardía que obligan a mantener el tratamiento anticolinérgico.

Información importante sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación con otros medicamentos de efecto anticolinérgico (como antihistamínicos, antiparkinsonianos y espasmolíticos), pueden potenciar los trastornos a nivel del sistema nervioso central y periférico.

La administración concomitante de quinidina puede aumentar el efecto anticolinérgico (especialmente a nivel de la conducción AV).

La levodopa cuando se administra conjuntamente con biperideno puede potenciar las discinesias. Se han notificado movimientos coreicos generalizados en trastornos de parkinson cuando el biperideno se adiciona a carbidopa/levodopa.

Los anticolinérgicos como el biperideno pueden potenciar los efectos adversos de la petidina en el sistema nervioso central, como el aumento del riesgo de delirio.

Biperideno aumenta el efecto del alcohol sobre el SNC y por ello se desaconseja el uso concomitante de biperideno y alcohol.

Biperideno antagoniza en el tracto gastrointestinal la acción de medicamentos procinéticos como metoclopramida.

No se han descrito interacciones relevantes entre biperideno y zotepina, remoxiprida, bromperidol, fluoxetina u olanzapina.

El uso concurrente de biperideno y potasio puede resultar en riesgo de lesión gastrointestinal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se desconoce si el biperideno puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductora.

Biperideno debe administrarse a mujeres embarazadas únicamente si es claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si biperideno se excreta en la leche materna.

Se debe tener precaución cuando se administra biperideno en el período de lactancia

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Akinetón Retard sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse disminuida especialmente cuando biperideno se administra en combinación con otros medicamentos que afecten al sistema nervioso central, anticolinérgicos, o alcohol ya que producen efectos secundarios sobre el sistema nervioso central y periférico.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación Sistema corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Parotiditis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Rara	Excitación Agitación Terror Confusión Delirios Alucinaciones Insomnio Reducción del sueño REM ¹
	Muy rara	Nerviosismo Euforia
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Fatiga Mareo Alteraciones en la memoria
	Muy rara	Cefalea Discinesia Ataxia Alteraciones en el habla Mayor predisposición a epilepsia y convulsiones
Trastornos oculares	Muy rara	Trastornos de acomodación Midriasis Fotosensibilidad Glaucoma de ángulo cerrado ²
Trastornos cardiacos	Rara	Taquicardia
	Muy rara	Bradicardia
Trastornos gastrointestinales	Rara	Sequedad de boca Nauseas Trastornos gástricos

	Muy rara	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy rara	Hipohidrosis Erupción alérgica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rara	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Dificultad para orinar ³ Retención orina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rara	Cansancio

¹ Esta reacción adversa se caracteriza por un incremento en el tiempo antes de llegar a esta fase, y por una reducción porcentual de la fase total de sueño.

² Puede producir glaucoma de ángulo cerrado (control de presión intraocular).

³ Especialmente en pacientes con adenoma de próstata.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [https:// www.notificaram.es](https://www.notificaram.es)

4.9 Sobredosis

La sintomatología de la intoxicación es somnolencia, confusión, ataxia, mareos, sequedad de boca, náuseas, vómitos, midriasis, visión borrosa, enrojecimiento, aumento de la frecuencia cardíaca, atonía vesical e intestinal, aumento de la temperatura corporal. A veces estados de ansiedad, alucinaciones. En intoxicación severa, calambres, depresión respiratoria, riesgo de colapso circulatorio.

En pacientes con una menor tolerancia a biperideno, como por ejemplo, pacientes con aterosclerosis cerebral, pueden aparecer alteraciones psicóticas.

Tratamiento de la intoxicación

Tratamiento de la intoxicación: los antídotos recomendados son los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Si es necesario, se puede aplicar lavado gástrico o carbón activo. En alucinaciones, excitación pronunciada y delirio, probar con fisostigmina. Diazepam en ansiedad y calambres. Oxígeno, respiración asistida. Oscuridad y tranquilidad. Tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos. Agentes anticolinérgicos. Aminas terciarias. Código ATC: N04AA02.

Mecanismo de acción

Biperideno es un agente anticolinérgico con un marcado efecto sobre el sistema nervioso central. En comparación con la atropina, posee un efecto anticolinérgico periférico débil.

En el parkinsonismo se altera el equilibrio entre la función dopaminérgica y colinérgica, debido a la falta de dopamina en el estriado. Biperideno actúa en ese balance alterado y afecta primariamente a la rigidez, pero también al temblor y a los síntomas vegetativos y en menor medida a la acinesia. Los síntomas extrapiramidales inducidos por medicamentos (disonía aguda y discinesia temprana) generalmente responden a la administración de biperideno.

Los estudios sobre la unión a receptores muscarínicos humanos muestran una alta afinidad del biperideno al receptor subclase M₁, principal receptor muscarínico del cerebro.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Biodisponibilidad y bioequivalencia de la formulación de liberación prolongada

La biodisponibilidad relativa de Akinetón Retard comprimidos es comparable a la de Akinetón comprimidos de liberación inmediata cuando se administra como una dosis oral única de 4 mg con diferentes perfiles plasmáticos de concentración/tiempo.

Se alcanza la concentración máxima plasmática de Akinetón Retard (1,14 ng/ml) después de aproximadamente 8 horas, mientras que para Akinetón comprimidos de liberación inmediata se alcanza después de 1 hora, con una $C_{\text{máx}}$ de 3,7 ng/ml.

Veinticuatro horas después de la administración, la concentración plasmática de Akinetón Retard comprimidos es de 0,29 ng/ml en comparación con la obtenida en la forma de liberación inmediata (0,06 ng/ml).

Absorción

Tras la administración oral de Akinetón Retard (1 comprimido de 4 mg de biperideno hidrocloreuro correspondiente a 3,59 mg de biperideno), se absorbe lentamente con una semivida de 14,7 horas. La concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,14 ng/ml se alcanzó después de 8 horas.

La biodisponibilidad del biperideno administrado oralmente es del 33%.

A las 24 h de la administración, la concentración plasmática de Akinetón Retard (media geométrica) es 0,29 ng/ml.

La biodisponibilidad de Akinetón Retard no se ve afectada por la ingestión de alimentos previo a su administración. El área bajo la curva (AUC) en ayunas y tras la administración de alimentos fueron comparables. Las T_{max} y otras variables farmacodinámicas fueron prácticamente idénticas en ambos casos. Se observaron algunas diferencias en cuanto a los valores de $C_{\text{máx}}$. Sin embargo, se ha demostrado que valores superiores de $C_{\text{máx}}$ (2,3 ng/ml) tras la administración de alimentos, comparado con valores de 1,75 ng/ml sin toma de alimentos después de 6 h tras la administración, no está asociado con un incremento apreciable en la incidencia de efectos adversos.

Distribución

El biperideno administrado oralmente muestra una buena penetración tisular con una vida media de distribución de 0,6 h y una proporción del total al volumen de distribución central de 9,6. El volumen aparente de distribución después de la inyección intravenosa fue mayor ($24 \pm 4,1$ L/kg).

Biperideno se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Además de la albúmina, el ácido α 1-glicoproteínico (α 1-AGP), es otro elemento potencial de unión. La extensión de la unión, que es independiente de la concentración que alcanza por encima del nivel terapéutico, es aproximadamente del 95%.

Biotransformación

El biperideno se metaboliza casi en su totalidad y no se detecta inalterado en orina. El principal metabolito de biperideno se forma por hidroxilación del anillo de bicicloheptano (60%) pero también se observa hidroxilación parcial igualmente del anillo de piperidina (40%). Se eliminan aproximadamente cantidades iguales de varios metabolitos (productos de hidroxilación y sus conjugados) en orina y heces.

Eliminación

El área bajo la curva (concentración en plasma – tiempo) después de una inyección intravenosa de 4 mg de biperideno lactato (equivalente a 3,10 mg de la base) es bifásica con una vida media de eliminación de 1,5 h en la fase rápida y de 24 horas en la fase terminal. El aclaramiento plasmático es rápido (11.6 ± 0.8 ml/min/kg peso corporal).

La vida media de eliminación después de una sola dosis vía oral se investigó en tres estudios. Se determinaron valores de 11-24 h para jóvenes (19-33 años) en voluntarios sanos. El aclaramiento total oral es de 146 l/h.

Poblaciones especiales

No se disponen de datos farmacocinéticos para pacientes con trastornos hepáticos o de la función renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se dispone de investigaciones a largo plazo sobre el potencial carcinogénico en animales.

Biperideno lactato administrado por vía intravenosa a dosis únicas en perros produjo parada respiratoria a una dosis de 33 ± 10 mg/kg (*equivalente a una dosis de 109 ± 10 mg/kg en humanos*). Cuando se instauró ventilación artificial, se produjo un estancamiento circulatorio a una dosis de 45 ± 5 mg/kg (*equivalente a una dosis de 149 ± 10 mg/kg en humanos*).

La influencia toxicológica del biperideno se caracteriza por una disminución del ritmo cardiaco y de la contractibilidad del ventrículo izquierdo que resulta en un shock cardiogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- lactosa monohidrato
- almidón de maíz
- celulosa microcristalina
- povidona K30
- hipromelosa
- estearato de magnesio
- agua purificada
- hidroxipropilcelulosa
- macrogol 400
- macrogol 6000
- docusato sodico
- dióxido de titanio (E-171)
- óxido de hierro amarillo (E-172).
- talco
- sílice coloidal anhidra
- cera carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de Al/PVC/PVDC con 20 y 50 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Farmaceutico S.I.T, Srl
Via Cavour, 70
27035 Mede (PV)
Italia
information@desmapharma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Akinetón Retard 4 mg comprimidos de liberación prolongada: 51.224

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/05/1973

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017