

**1. Име на лекарствения продукт**

Akineton® SR 4 mg

Акинетон SR 4 mg

**2. Количествен и качествен състав**

Всяка таблетка съдържа като лекарствено вещество 4 mg biperiden hydrochloride, еквивалентно на 3.6 mg biperiden.

**3. Лекарствена форма**

Таблетки с удължено освобождаване.

**4. Клинични данни****4.1. Показания**

- синдром на Паркинсон, по-специално ригидна и треморна симптоматика;
- екстрапирамидни симптоми като остра дистония, акатизия, паркинсонов синдром, предизвикан от невролептици и други лекарствени продукти с подобно действие;
- други екстрапирамидни двигателни нарушения от рода на генерализирани и сегментни дистонии, синдром на Meige, блефароспазъм, тортиколис;

**4.2. Дозировка на единични и дневни дози**

Дозировката на този лекарствен продукт трябва да се титрира индивидуално.

Препоръчани дозировки

Лечението с Akineton SR 4 mg, таблетки с удължено освобождаване, трябва да се започва постепенно. За целта на разположение е Akineton 2 mg таблетки.

Преди преминаване към Akineton SR 4 mg, таблетки с удължено освобождаване, първо трябва да се определи оптималната индивидуална доза в зависимост от терапевтичния ефект и нежеланите реакции.

Средната дневна доза за възрастни е 1-3 таблетки Akineton SR 4 mg, таблетки с удължено освобождаване (съответно 4-12 mg бипериден хидрохлорид). Максималната дневна доза е 4 таблетки с удължено освобождаване (съответно 16 mg бипериден хидрохлорид).



Дневната доза трябва да се разпределя равномерно, като първата таблетка с удължено освобождаване се приема сутринта.

Начин и продължителност на приложение

Akineton SR 4 mg, таблетки с удължено освобождаване, се приемат с малко течност, за предпочитане по време на или след хранене. Akineton SR 4 mg, таблетки с удължено освобождаване, се приемат цели, без да се дъвчат.

Нежеланите въздействия върху стомашно-чревния тракт се ограничават, ако продуктът се приема непосредствено след хранене.

Продължителността на приложение зависи от вида и начина на протичане на заболяването и може да варира от краткосрочно приложение (например при медикаментозно обусловени екстрапирамидни симптоми) до продължително лечение (например, при синдром на Паркинсон).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9588/19.06.07.	
656/11.05.04	<i>Мезири</i>



Прекъсването на лечението с този продукт се извършва постепенно.

#### 4.3. Противопоказания

Akineton SR 4 mg не трябва да се приема/прилага при:

- установена свръхчувствителност към лекарственото вещество (или някое от помощните вещества)
- нелекувана тяснобъгълна глаукома
- механични стенози в стомашно-чревния тракт
- мегаколон
- илеус.

Akineton SR 4 mg може да се приема/прилага с повишено внимание при:

- хипертрофия на простатата със задържане на остатъчна урина
- заболявания, които могат да доведат до тежки тахикардии.

Akineton SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване не се прилага при деца. За тях са подходящи Akineton таблетки от 2 mg.

Опитът с действието на бипериден върху деца е ограничен (виж “Други указания”).

Да се спазват останалите изисквания, посочени в “Други указания”.

#### 4.4. Предпазни мерки при определени групи пациенти

При пациенти в напреднала възраст, най-вече такива с мозъчни лезии, се изисква внимателно дозиране.

Нежелани реакции се проявяват най-вече в началото на лечението и при много бързо увеличаване на дозата. Освен при поява на животозастрашаващи усложнения, внезапното прекъсване на продукта трябва да се избягва поради опасността от силна проява на ефект от спиране на медикамента.

Пациентите в напреднала възраст, по-специално такива с мозъчно-органични съдови или дегенеративни изменения, често могат да развият повишена чувствителност дори и спрямо терапевтични дози на активното вещество.

Антихолинергиците с централно действие от рода на бипериден могат да доведат до повишена склонност към гърчове. Препоръчва се внимателен подход към пациенти с предразположеност.

При пациенти с повишена склонност към гърчове, дозирането на Akineton SR 4 mg следва да се извършва особено прецизно.

В отделни случаи, най-вече при пациенти с хипертрофия на простатата, бипериден може да доведе до болезнена микция, в по-редки случаи – до ретенция на урина.

Ако настъпи ясно изразена сухота в устата, състоянието може да се подобри чрез често приемане на малки количества течности или дъвчене на дъвка без захар.

Редовно да се контролира вътреочното налягане (виж „Нежелани реакции“).



Опитът с бипериден при деца е ограничен и обхваща на първо място краткотрайното приложение при медикаментозно причинени дистонии (напр. от невролептици или метоклопрамид и сходни вещества), които могат да се проявят като нежелани реакции или симптоми на интоксикация.

#### Специални предупреждения

Няма.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия**

Комбинацията с други лекарствени продукти с антихолинергично действие, например психотропни лекарства, антихистамини, лекарствени продукти против Паркинсонова болест и спазмолитици, може да доведе до усилване на централните и периферните нежелани реакции. При едновременен прием на хинидин може да се усили антихолинергичното сърдечносъдово действие (най-вече AV-предаване). Едновременната употреба на levodopa и бипериден може да доведе до усилване на дискинезиите. Индуцирани от невролептици тардивни дискинезии могат да се усилят под действието на бипериден. Понякога симптомите на Паркинсон при съществуващи късни дискинезии са толкова силно изразени, че продължава да съществува необходимост от антихолинергична терапия. Антихолинергичите могат да усилят нежеланите действия на петидин върху централната нервна система. Под въздействие на бипериден може да се усили и действието на алкохола.

Действието на метоклопрамид и други съединения с подобно въздействие върху стомашно-чревния тракт се антагонизира от антихолинергичите като бипериден.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Няма данни за тератогенен риск при приложение на бипериден. Все пак, препоръчва се въздържане поради недостатъчния опит с продукта по време на бременност, особено през първите три месеца.

Антихолинергичите могат да спрат лактацията. В това отношение за бипериден няма достатъчно данни. Бипериден преминава в майчиното мляко, като могат да се достигнат същите концентрации както в майчината плазма. Тъй като видът и степента на метаболизъм при новородените не са известни и не могат да се изключат фармакотоксични действия, обикновено кърменето трябва да се спре.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Поради нежеланите реакции от страна на централната и периферна нервна система като умора, световъртеж и сънливост, дори и при правилна употреба на бипериден реактивната способност може да се измени дотолкова, че, независимо от подлежащото заболяване, силно да се наруши способността за шофиране, работа с машини или извършване на работни операции при рискови условия. Това се отнася в особена степен за случаите на едновременно приложение на други лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система, антихолинергичи и най-вече при взаимодействие с алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Като нежелани реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) се проявяват умора, световъртеж и сънливост, а предимно при високи дози - безпокойство, страхови състояния (тревожност), възбуда, еуфория, обърканост, понякога нарушения на паметта.



рядко делириум, халюцинации, нервност, главоболие и безсъние. В отделни случаи са наблюдавани дискинезии, атаксия, мускулни спазми и говорни нарушения.

Възбуждащо действие върху ЦНС се наблюдава често при пациенти с нарушени мозъчни функции и това може да наложи намаляване на дозата.

Нежеланите реакции от периферен тип включват сухота в устата, рядко придружена с подуване на слюнчените жлези, акомодационни смущения, мидриаза и фотофобия, намалена функция на потните жлези, обстипация, тахикардия, много рядко брадикардия. При перорален прием също стомашни оплаквания и гадене. Понякога може да се стигне до нарушена микция, най-вече при пациенти с хипертрофия на простатата (необходимост от намаляване на дозата). По-рядко се наблюдава задържане на урина (антидот: карбахол).

Възможна е поява на тясноъгълна глаукома. Затова трябва да се контролира редовно вътреочното налягане.

Освен това се проявяват реакции на свръхчувствителност, а в отделни случаи алергични обриви по кожата.

При парентерално приложение може да се наблюдава понижаване на кръвното налягане.

#### Специални указания (перорално приложение)

В отделни случаи се съобщава за злоупотреба и развитие на зависимост от бипериден поради настъпващото понякога еуфоризиращо действие и подобряване на настроението.

#### **4.9. Спешни мерки, симптоми и антидоти**

##### Симптоми на предозиране

Картината на отравяне по принцип е еднаква с тази при атропиново отравяне с периферни антихолинергични симптоми (разширени, неподвижни зеници; сухи лигавици; зачервяване на лицето; повишаване на сърдечната честота; атония на червата и пикочния мехур; повишена температура, особено при деца) и симптоми на ЦНС (напр. възбуда, делириум, обърканост, замъгляване на съзнанието и/или халюцинации). При тежки случаи на отравяне съществува риск от колапс и централно парализиране на дишането.

##### Терапевтични мерки при предозиране

Като антидот се препоръчват ацетилхолинестеразни блокери, най-вече преминаващия в ликвора физостигмин, който противодейства на симптомите на ЦНС (напр. физостигминсалицилат при положителен физостигминов тест). При необходимост, в зависимост от тежестта на симптомите, се извършва стимулиране на сърдечно-съдовата и дихателната функция (подаване на кислород), отнемане на топлината при температура и се поставя катетър за изпразване на пикочния мехур.

#### **5. Фармакологични и токсикологични свойства, фармакокинетика, бионаличност, доколкото тези данни са релевантни при терапевтично приложение**

##### **5.1. Фармакологични свойства**

###### Терапевтичен клас/категория

Антихолинергичен лекарствен продукт / лекарствен продукт против Паркинсон.



Бипериден е антихолинергичен продукт с преобладаващо действие върху централната нервна система. Той притежава и периферно действие, което е незначително в сравнение с атропин. Бипериден се свързва конкурентно с периферни и централни мускаринови рецептори (най-вече  $M_1$ ).

При опити с животни бипериден влияе върху подобните на Паркинсон състояния (тремор, ригидност), които се предизвикват от холинергици с централно действие.

## 5.2. Фармакокинетика

### Перорални форми на приложение

След перорално приложение на 4 mg бипериден при 6 здрави участници (20-33 години) след lag-time от 27 минути *резорбцията* се осъществи бързо. *Максималната плазмена концентрация* от 5,1 ng/ml беше достигната след 1,5 ч (средни стойности). Според други изпитвания максималната плазмена концентрация, измерена след 0,5 – 2 ч, възлиза на 1,01 – 6,53 респ. 3,2 – 5,0 ng/ml.

В едно сравнително клинично изпитване на десет млади, здрави участници ( $24 \pm 4,7$  години) и осем пациенти в напреднала възраст с Паркинсон ( $77,4 \pm 4,8$  години) беше приложена еднократна перорална доза от 4 mg бипериден, а 7 дни по-късно - 2 mg бипериден два пъти дневно в продължение на 6 дни. Концентрациите на бипериден в плазмата бяха измерени на първия и петнадесетия ден. Максималната плазмена концентрация при младите участници през първия ден беше  $4,3 \pm 2,6$  ng/ml (след 0,9 ч), а на 15-ия ден -  $2,5 \pm 1,4$  ng/ml (след 0,8 ч). При това следва да се има предвид, че на 15-ия ден бяха приложени 2 mg бипериден още преди да се вземе кръв. Максималните плазмени концентрации от  $7,2 \pm 4,4$  респ.  $4,2 \pm 2,2$  ng/ml при пациентите в напреднала възраст бяха измерени след  $1,6 \pm 0,7$  респ.  $1,6 \pm 0,3$  ч от приложението.

Свързването на бипериден с *плазмените протеини* при жените е 94%, а при мъжете – 93%. *Приблизителният обем на разпределение* е  $24 \pm 4,1$  l/kg.

Бипериден се метаболизира почти напълно. В урината не се доказва непроменен бипериден. Основният метаболит на бипериден се получава чрез хидроксилиране в бициклохептановия пръстен (60%). Освен това се извършва частична допълнителна хидроксилизация в пиперидиновия пръстен (40%). Многобройните метаболити (под формата на продукти от хидроксилирането и техните конюгати) се отделят в приблизително равни количества чрез урината и изпражненията.

Измереното *терминално време на плазмено полуелиминиране* след перорално приложение на единични дози от 4 mg бипериден хидрохлорид беше между 11 и 21,3 ч при по-младите участници и между 23,8 и 36,6 ч при пациентите в напреднала възраст. В *steady state* (2 пъти по 2 mg бипериден хидрохлорид в продължение на 6 дни) времето на полуелиминиране беше между 15,7 и 33,3 ч при младите участници и 26,3 и 40,7 ч при пациентите в напреднала възраст.

Плазменият клирънс е  $11,6 \pm 0,8$  ml/min/kg телесно тегло.

Фармакокинетичният профил на 4 mg бипериден хидрохлорид под формата на таблетка е удължено освобождаване беше изследван при еднократен прием (n = 6 здрави участници), след многократен прием (n = 24 здрави участници) и след многократен прием със и без храна (n = 24 здрави участници).



След прием на единична доза плазмената концентрация след  $t_{max} = 8$  h p. a. (медиана) достигна стойност  $C_{max} = 1,14$  ng/ml (средна геометрична стойност), а 24 ч след приема се установи концентрация от 0,31 ng/ml (медиана). След повторен прием на 1 x Akineton® SR 4 mg (доза 4 mg бипериден хидрохлорид) на 7-ия ден от междудозовия интервал се получава преапликационна стойност от 0,28 ng/ml (медиана). Концентрацията  $C_{max} = 1$  ng/ml (средна геометрична стойност) се достигаше след  $t_{max} = 6$  h p. a. (медиана) в междудозовия интервал. Бионаличността на формата с удължено освобождаване и формата с незабавно освобождаване на Akineton® таблетки е еквивалентна при една и съща дозировка, като действието при формата с удължено освобождаване настъпва по-късно.

В сравнение с приема без храна (първо хранене 5 ч p. a.), приемът на формата с удължено освобождаване с храна не оказва влияние върху бионаличността на бипериден.

Фармакокинетични данни за пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция не са известни.

Няма на разположение данни за преминаване през плацентата.

Бипериден преминава в майчиното мляко, където могат да се достигнат същите концентрации както в майчината плазма. Тъй като видът и степента на метаболизация при новородените не са известни и не могат да се изключат фармакотоксични ефекти, обикновено кърменето се прекратява (да се съблюдават данните от раздел 5.3 във връзка с репродуктивната токсичност).

При венозно приложение плазмените концентрации са като цяло по-високи в сравнение с пероралното приложение и спадат бифазно с време на полуелиминиране около 1,5 часа за първата и около 24 часа за терминалната фаза. Терминалното време на полуелиминиране от плазмата при еднократно венозно приложение на 4 mg бипериден лактат беше 24,3 ч (средна стойност за 6 здрави участници на възраст 23 – 27 години).

#### Бионаличност

Системната бионаличност след перорален прием възлиза само на  $33\% \pm 5\%$ .

В проведено през 1992 г. изпитване за бионаличност при 23 здрави участници след еднократен прием на 4 mg бипериден хидрохлорид се получиха следните стойности за 1 таблетка с удължено освобождаване Akineton SR 4 mg в сравнение с 2 таблетки Akineton:

	Akineton SR 4 mg	Akineton таблетки
Максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ):	1,5 [ng/ml] (0,4 – 4,0)	4,4 [ng/ml] (1,7 – 11,6)
Време до достигане на максималната плазмена концентрация ( $t_{max}$ ):	8,8 [h] (2 - 24)	1,6 [h] (1 – 3)
Площ под кривата за изменение на концентрацията във времето ( $AUC_{0 \rightarrow t}$ ):	29,0 [ng x h/ml] (7,0 – 108,3)	28,4 [ng x h/ml] (6,1 – 113,6)

Представените стойности са средни стойности и вариация (минимум, максимум).



### 5.3. Токсикологични свойства

#### Остра токсичност

Вж. “Спешни мерки, симптоми и антидоти” в случаи на предозиране при хора.

#### Хронична токсичност

Изследванията за хронична токсичност върху плъхове и кучета не дават обективни данни за токсични ефекти.

#### Мутагенен и канцерогенен потенциал

За оценка на генотоксичния потенциал на бипериден бяха извършени следните тестове: салмонела-микрозомен тест по Амес, HPRT-тест върху клетъчна линия V79 на китайски хамстер, хромозомно-аберационен тест върху човешки лимфоцити *in vitro*, както и хромозомно-аберационен тест върху костен мозък на плъх *in vivo* (еднократно перорално приложение на 398 mg/kg телесно тегло).

Резултатите дават възможност да се направи извода, че бипериден не индуцира нито генни мутации в бактерии и клетки *in vitro*, нито хромозомни аберации в клетки *in vitro* и *in vivo*.

Дългосрочни изследвания върху животни по отношение на канцерогенен потенциал не са извършвани.

#### Репродуктивна токсичност

Бипериден беше прилаган перорално при бременни женски плъхове порода Sprague-Dawley и руски зайци в дози до 60,5 mg/kg телесно тегло, респ. 40,5 mg/kg телесно тегло по време на органогенеза. При изродените с цезарово сечение фетуси не бяха наблюдавани обусловени от лекарственото вещество деформации, дори и след прилагане на токсични за майката дози.

Няма обективни данни за особен тератогенен риск вследствие бипериден. Препоръчва се внимателна употреба поради недостатъчния опит по време на бременност, най-вече през първите три месеца.

Антихолинергиците могат да инхибират лактацията. В това отношение не съществуват данни за бипериден. Бипериден преминава в майчиното мляко и може да достигне същите концентрации както в майчината плазма. Тъй като не са известни видът и степента на метаболизация при новороденото и не могат да се изключат фармакотоксични действия, обикновено кърменето трябва да се спре.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Carnauba wax, sodium docusate, hydrated ferric oxide (E172), purified water, colloidal anhydrous silica, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, macrogol 400, macrogol 6000, magnesium stearate, corn starch, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, povidone (constant K = 30), talc, titanium dioxide (E 171).

### 6.2. Основни несъвменстимости

Не са известни.



**6.3. Срок на годност**

Срокът на годност на Akineton SR 4 mg, таблетки с удължено освобождаване, е 5 години.

Този лекарствен продукт не трябва да се употребяват след изтичане на срока на годност.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Няма.

**6.5. Данни за опаковката**

Akineton SR 4 mg съдържа 30 таблетки с удължено освобождаване.

**6.6. Препоръки при употреба**

Няма специални указания.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Abbott GmbH & Co. KG,  
Max-Planck-Ring 2  
65205 Wiesbaden  
Germany.

**8. Регистрационен номер**

9800106

**9. Номер и дата на първото решение за употреба / подновяване на разрешението за употреба**

II-1032 / 17.04.1998 г.

**10. Дата на последна редакция на текста**

Ноември 2001 г.

