

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Akineton 2 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena 2 mg tablete satur:

Aktīvā viela:

2 mg biperidēna hidrohlorīds (*Biperideni hydrochloridum*), kas atbilst 1,8 mg biperidēna.

Palīgviela: laktozes monohidrāts 38,00 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas plakanas tabletes ar krusteniskām dalījuma līnijām vienā pusē. Tableti var sadalīt divās vai četrās vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Parkinsona sindroms, īpaši muskuļu rigiditāte un trīce.
- Ekstrapiramidāli simptomi, piemēram, akūta distonija, akatīzija un pseidoparkinsonisms, ko izraisījuši neiroleptiskie līdzekļi un citas zāles ar līdzīgu darbības mehānismu.

Perorālām zāļu formām arī:

- Citi ekstrapiramidāli kustību traucējumi, piemēram, ģeneralizēta un segmentāla distonija, Mežē sindroms, blefarospazmas, spastisks greizais kakls.

Papildus injekciju šķīdumam:

- Saindēšanās ar nikotīnu.
- Saindēšanās ar fosfororganiskajiem savienojumiem.

Piezīme

Injekciju šķīdums īpaši indicēts, kad vēlama ātra iedarbība vai sākumterapijai smagos Parkinsona sindroma gadījumos, kā arī pacientiem ar apgrūtinātu rīšanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Šīs zāles jātitrē individuāli.

Akineton 2 mg tabletes

Ārstēšana jāsāk ar mazāko devu un pakāpeniski jāpalielina, līdz sasniegta pacientam optimālā deva.

Pieaugušie un pusaudži no 16 gadu vecuma

Lai ārstētu Parkinsona sindromu, pacientiem sākumā ordinē pa ½ tabletei (2 mg biperidēna hidrohlorīda dienā) divreiz dienā. Šo devu var palielināt pa 2 mg dienā. Balstdeva ir pa ½ – 2 tabletēm 3 – 4 reizes dienā (atbilst 3 – 16 mg dienā). Maksimālā kopējā dienas deva ir 16 mg biperidēna hidrohlorīda (atbilst 8 tabletēm dienā).

Zāļu lietošanas izraisītu ekstrapiramidālu simptomu ārstēšanai lieto pa ½ – 2 tabletēm 1 – 4 reizes dienā (atbilst 1 – 16 mg biperidēna hidrohlorīda dienā) papildus neiroleptiskam līdzeklim, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes.

Antiholīnērgiskās terapijas deva citu ekstrapiramidālu motorisku traucējumu ārstēšanai jāpalielina pakāpeniski ar nedēļas starplaikiem, no 2 mg sākumdevas, sasniedzot lielāko panesamo balstdevu, kas var pārsniegt standarta maksimālo devu citu indikāciju ārstēšanai pat vairākas reizes.

Gados vecāki pacienti

Jāievēro piesardzība, lietojot gados vecākiem pacientiem, īpaši pacientiem ar organiskas smadzeņu slimības simptomiem un noslieci uz cerebrālām lēkmēm. Gados vecāki pacienti ir jutīgāki pret antiholīnērgiskām zālēm.

Bērni

(3 – 15 g.v.) Lai ārstētu zāļu lietošanas izraisītus ekstrapiramidālus simptomus, bērniem ordinē pa ½ – 1 tabletei 1 – 3 reizes dienā (atbilst 1 – 6 mg biperidēna hidrohlorīda dienā) papildus neiroleptiskam līdzeklim. Ieteicamā deva ir 0,04 mg/kg.

Piezīme

Gadījumam, kad nepieciešama ātra iedarbība, kā arī bērniem līdz 6 gadu vecumam norīšanas grūtību un aspirācijas riska dēļ ir pieejams šķīdums injekcijām, kas ievadāms lēnas i/v injekcijas veidā.

Ieteicamās devas:

Vecums	Deva
Līdz 1 gadam	1 mg (0,2 ml)
Līdz 6 gadiem	2 mg (0,4 ml)
Līdz 10 gadiem	3 mg (0,6 ml)

Lietošanas veids:

Tabletes lieto, uzdzerot kādu šķidrumu, vēlams ēšanas laikā vai pēc tam. Akineton 2 mg tabletēm ir dalījuma rievā, t. i., tās var sadalīt uz pusēm. Dienas deva jāsadala vienmērīgi. No nevēlamās iedarbības uz kuņģa-zarnu traktu var izvairīties, lietojot zāles uzreiz pēc ēšanas.

Ārstēšanas ilgums atkarīgs no slimības veida un gaitas. Ārstēšana var būt gan īslaicīga (piemēram, zāļu lietošanas izraisītu ekstrapiramidālu simptomu novēršanai), vai ilgstoša (piemēram, Parkinsona sindroma ārstēšanai).

Pārtraucot ārstēšanu ar šīm zālēm, deva jāsamazina pakāpeniski.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām;
- Šaura leņķa glaukoma;
- Mehāniska kuņģa-zarnu trakta stenoze vai obstrukcija;
- Megakolons;
- Ileuss.

Biperidēnu tikai īpaši piesardzīgi drīkst lietot/ievadīt pacientiem ar:

- prostatas hipertrofiju ar atlieku urīnu;
- slimībām, kas var izraisīt smagu tahikardiju.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Piesardzība, lietojot noteiktām pacientu grupām:

Pieredze par biperidēna lietošanu bērniem aprobežojas tikai ar īslaicīgu lietošanu zāļu izraisītas distonijas gadījumā (piemēram, lietojot neiroleptiskus līdzekļus vai metoklopramīdu un līdzīgus savienojumus), kas radusies kā blakusparādība vai saindēšanās simptomi.

Īpaši piesardzīgi biperidēns lietojams gados vecākiem pacientiem, īpaši tiem, kam ir galvas smadzeņu bojājumi. Gados vecākiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir cerebrovaskulāras vai deģeneratīvas slimības, iespējama palielināta jutība pret šo savienojumu, pat lietojot terapeitiskās devās.

CNS ietekmējoši antiholīnērgiski līdzekļi, piemēram, biperidēns, var palielināt noslieci uz cerebrālām lēkmēm. Pacientiem ar predispozīciju vēlams ievērot piesardzību.

Uzmanīgi jāizvēlas biperidēna deva pacientiem, kam ir paaugstināta jutība pret krampjiem. Dažiem pacientiem, īpaši pacientiem ar prostatas hipertrofiju biperidēns var izraisīt sāpīgu urinēšanu, retāk – urīna aizturi.

Pacientiem, kuriem ir mutes sausums, atvieglojumu varētu sniegt bieža šķidrums lietošana maziem malkiem vai bezcukura košļājamās gumijas košļāšana.

Regulāri jāpārbauda acs iekšējais spiediens. (Skatīt arī punktu 4.3 Kontrindikācijas un 4.8 Nevēlamās blakusparādības.)

Šīs zāles satur laktozi, tāpēc tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana kombinācijā ar citiem antiholīnērgiskiem līdzekļiem, piemēram, psihotropiem līdzekļiem, prethistamīna līdzekļiem, pretparkinsonisma līdzekļiem un spazmolītiskām vielām var pastiprināt CNS un perifēriskās blakusparādības. Vienlaicīga hinidīna lietošana var pastiprināt antiholīnērgisko kardiovaskulāro ietekmi (īpaši uz AV vadīšanu). Vienlaicīga levodopas un biperidēna lietošana var pastiprināt diskinēziju. Biperidēns var pastiprināt neiroleptisko līdzekļu izraisīto tardīvo diskinēziju. Reizēm parkinsonisma simptomi jau pastāvošas tardīvās diskinēzijas gadījumā ir tik smagi, ka nepieciešama antiholīnērgiska terapija. Parkinsona slimības gadījumā, ja biperidēnu pievieno karbidopai/levodopai, ir ziņots par ģeneralizētu horeju. Antiholīnērgiskie līdzekļi var pastiprināt petidīna iedarbību uz CNS. Biperidēns var pastiprināt alkohola iedarbību.

Tādi antiholīnērgiskie līdzekļi kā biperidēns var darboties pretēji metoklopramīda un tam līdzīgu savienojumu iedarbībai uz kuņģa- zarnu traktu .

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav nekādu pierādījumu, ka biperidēns radītu īpašu teratogēnisku risku. Tomēr, tā kā nav pieredzes par lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ieteicams ievērot piesardzību un zāles lietot tikai skaidras nepieciešamības gadījumā.

Antiholīnērgiskie līdzekļi var nomākt laktāciju. Par biperidēnu šāda veida datu nav. Biperidēns izdalās mātes pienā, un var tikt sasniegta gandrīz tāda pati koncentrācija kā mātes plazmā. Metabolizācijas veids un apjoms jaundzimušā organismā nav zināms, un iespējama farmakoloģiski toksiska iedarbība, tāpēc zīdīšana jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ietekmes dēļ uz centrālo un perifērisko nervu sistēmu, izraisot, piemēram, nogurumu, reiboni un miegainību, biperidēns var iespaidot – neatkarīgi no pamatslimības – indivīda spēju vadīt transportlīdzekli, apkalpot mehānismus vai strādāt bīstamos apstākļos, pat lietojot zāles kā parakstīts. Tas īpaši attiecas uz lietošanu kopā ar citiem CNS ietekmējošiem savienojumiem, antiholīnērgiskiem līdzekļiem un īpaši – alkoholu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādību sastopamības biežuma raksturošanai parasti izmanto šādu klasifikāciju:

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)
- Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)

Blakusparādības visticamāk varētu rasties ārstēšanas sākumā un pārāk ātri palielinot devu. Par tām spontāni ziņots biperidēna pēcreģistrācijas periodā. Ziņojumi ir brīvprātīgi no populācijas ar nezināmu skaitu un iedarbību. Tāpēc nav iespējams novērtēt patieso blakusparādību biežumu vai noteikt cēloņsakarību ar

biperidēna lietošanu. Zāļu lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, izņemot gadījumus, kad ir dzīvību apdraudoši sarežģījumi, jo pastāv neatbilstošas kontregulācijas risks.

Infekcijas un infestācijas

Parofīts

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstināta jutība, zāļu hipersensitivitāte, ieskaitot izsitumus.

Psihiskie traucējumi

Lielāku devu gadījumā: nemiers, uzbudinājums, bailes, eiforisks noskaņojums (kura dēļ saņemti atsevišķi ziņojumi par ļaunprātīgu šī savienojuma izmantošanu un pēc tās radušos atkarību), apjukums, delīrijs, halucinācijas, bezmiegs. CNS stimulācija bieži novērojama pacientiem ar smadzeņu darbības traucējumiem, tāpēc var būt jāsamazina deva. Ir ziņots par pārejošu ātrā miega fāzes saīsināšanos (miega fāze ar ātrām acu kustībām), ko raksturo pagarināts laiks līdz šīs fāzes sasniegšanai un kopējā miega ilguma procentuāls samazinājums, nervozitāti, nemieru.

Nervu sistēmas traucējumi

Miegainība, reibonis un atmiņas traucējumi, galvassāpes, diskinēzija, ataksija un runas traucējumi, krampji, nervu sistēmas traucējumi.

Acu bojājumi

Akomodācijas traucējumi, midriāze, fotofobija. Var rasties šaurā leņķa glaukoma (pārbaudīt intraokulāro spiedienu).

Sirds funkcijas traucējumi

Tahikardija, bradikardija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Sausa mute, aizcietējums, diskomforta sajūta vēderā, slikta dūša.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Hipohidroze, alerģisks dermatīts.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Muskuļu spazmas.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Dizūrija, īpaši pacientiem ar prostatas adenomu (samazināt devu), urīna aizture.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Nogurums.

Izmeklējumi

Pazemināts asinsspiediens parenterālas ievadīšanas gadījumā.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi

Pārdozēšanas simptomi ir līdzīgi kā saindēšanās gadījumā ar atropīnu – pacientam ir antiholīnērgiski simptomi (paplašinātas, inertas acu zīlītes, gļotādu izžūšana, sejas piesarkums, paātrināta sirds darbība, atonisks urīnpūslis un zarnas, paaugstināta ķermeņa temperatūra, īpaši bērniem) un CNS simptomi (piemēram, uzbudinājums, delīrijs, apjukums, apziņas aptumšošanās un/vai halucinācijas). Smagos saindēšanās gadījumos pastāv asinsrites kolapsa un centrālas elpošanas nepietiekamības draudi.

Terapeitiskie pasākumi pārdozēšanas gadījumā

Ieteicamie antidoti ir acetilholīnesterāzes inhibitori, īpaši fizostigmīns, kas iekļūst cerebrospinālā šķidrumā un tādējādi novērš CNS simptomus (piemēram, fizostigmīna salicilāts, kad ir pozitīvs fizostigmīna tests). Nepieciešamības gadījumā un atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jānodrošina kardiovaskulārā un

elpošanas funkcija (skābeklis), ja ir drudzis, jāpazemina ķermeņa temperatūra un jāiztukšo urīnpūslis ar katetru.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antiholīnērgisks līdzeklis/ pretparkinsonisma līdzeklis, ATĶ kods: N04AA02

Biperidēns ir antiholīnērgisks līdzeklis, kas iedarbojas galvenokārt uz CNS. Tas darbojas arī perifēriski, taču nedaudz salīdzinājumā ar atropīnu. Biperidēns konkurējoši saistās pie perifēriskiem un centrāliem muskarīna receptoriem (galvenokārt M1).

Eksperimentos ar dzīvniekiem novērots, ka biperidēns novērš parkinsonoīdus stāvokļus (trīci un rigiditāti), ko izraisījuši centrālas darbības holīnērgiskie līdzekļi.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Biopieejamība

Sistēmiskā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas ievadīšanas ir tikai $33\% \pm 5\%$. Biopieejamības pētījumā ar 16 veselīgiem indivīdiem, kas veikts 1990. gadā ar vienu 4 mg biperidēna hidrohlorīda devu divu Akineton tablešu veidā, iegūti šādi rezultāti salīdzinājumā ar perorāli ievadītu kontrolšķīdumu.

	Akineton 2 mg tabletes 2,3 [ng/ml] (0,2 – 8,5)	Kontrolšķīdums 2,3 [ng/ml] (0,4 – 6,1)
Maksimālā koncentrācija plazmā (C _{max}):		
Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai	1,9 [h]	1,1 [h]
	5	
plazmā (t _{max}):	(1,0 – 12,0)	(1,0 – 2,0)
Laukums zem koncentrācijas un laika līknes (AUC ₀ → 56):	6,6 [ng x h/ml] (0,2 – 26,0)	7,3 [ng x h/ml] (0,2 – 22,6)

Norādīti vidējie raksturlielumi un robežas (minimālā, maksimālā).
Skatīt 1. attēlu.

Farmakokinētika. Akineton 2 mg tabletes

Pēc perorālas 4 mg biperidēna hidrohlorīda ievadīšanas 6 veseliem indivīdiem (20 – 33 g.v.), uzsūkšanās notika strauji, aizkavējoties par 27 minūtēm. Maksimālā koncentrācija plazmā – 5,1 ng/ml – tika sasniegta pēc 1,5 stundām (vidēji). Citos pētījumos 1,01 – 6,53 un 3,2 – 5,0 ng/ml maksimālo koncentrāciju plazmā noteica 0,5 – 2 stundas pēc ievadīšanas.

Salīdzinošā pētījumā desmit veseli jauni indivīdi ($24 \pm 4,7$ g.v.) un astoņi gados vecāki pacienti ar Parkinsona slimību ($77,4 \pm 4,8$ g.v.) saņēma vienu perorālu 4 mg biperidēna devu un pēc septiņām dienām pa 2 mg biperidēna divreiz dienā 6 dienas. Biperidēna līmeni plazmā noteica 1. un 15. dienā. Maksimālā koncentrācija plazmā gados jauniem indivīdiem 1. dienā bija $4,3 \pm 2,6$ ng/ml (pēc 0,9 h) un 15. dienā – $2,5 \pm 1,4$ ng/ml (pēc 0,8 h). Jāņem vērā fakts, ka 15. dienā 2 mg biperidēna deva tika ievadīta pirms asins parauga paņemšanas. Maksimālā koncentrācija plazmā gados vecākiem pacientiem bija $7,2 \pm 4,4$ un $4,2 \pm 2,2$ ng/ml attiecīgi $1,6 \pm 0,7$ un $1,6 \pm 0,3$ h pēc ievadīšanas.

Sievietēm ar plazmas olbaltumiem saistās 94% biperidēna; vīriešiem – 93%.

Šķīstamais sadales tilpums ir $24 \pm 4,1$ l/kg.

Biperidēns tiek gandrīz pilnībā metabolizēts. Urīnā nemainīts biperidēns nav konstatējams. Galvenais biperidēna metabolīts rodas bicikloheptāna gredzena hidroksilēšanā (60%). Notiek vēl papildu hidroksilēšana (40%) piperidīna gredzenā. Urīnā un izkārnījumos izdalās aptuveni vienāds dažādu metabolītu (hidroksilācijas produktu un savienojumu) daudzums.

Pēc vienas perorālas 4 mg biperidēna hidrohlorīda devas ievadīšanas terminālais eliminācijas pusperiods no plazmas ir starp 11 un 21,3 stundām gados jauniem indivīdiem un 23,8 – 36,6 stundas gados vecākiem pacientiem. Līdzsvara stāvoklī (2 reizes pa 2 mg biperidēna hidrohlorīda 6 dienas) pusperiods gados jauniem indivīdiem bija 15,7 – 33,3 stundas un gados vecākiem pacientiem – 26,3 – 40,7 stundas.

Plazmatiskais klīrenss ir $11,6 \pm 0,8$ ml/min/kg $\bar{K}M$.

Farmakokinētikas dati pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Nav ziņu par spēju šķērsot placentu.

Biperidēns izdalās ar mātes pienu, un var tikt sasniegta gandrīz tāda pati koncentrācija kā mātes plazmā. Metabolizācijas veids un apjoms jaundzimušā organismā nav zināms, un iespējama farmakoloģiski toksiska iedarbība, tāpēc zīdīšana ir jāpārtrauc. (Skatīt arī 5.3 Preklīniskie dati par drošību).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūtais toksiskums

Skatīt punktu 4.9 Pārdozēšana.

Hroniskais toksiskums

Hroniskā toksiskuma pētījumos žurkām un suņiem nav atklāti nekādi toksiskas iedarbības pierādījumi.

Mutagēniskums un kancerogēniskums

Biperidēna genotoksisko īpašību novērtēšanai veikti šādi testi: salmonellu/mikrosomu tests pēc Eimsa, HPRT tests ar \bar{K} īnas kāmju V79 šūnu līniju, *in vitro* hromosomu aberācijas tests cilvēka limfocītos un *in vivo* hromosomu aberācijas tests žurku kaulu smadzenēs (398 mg/kg $\bar{K}M$ vienreizēja perorālā deva). Rezultāti liecina, ka biperidēns baktērijās un zīdītāju šūnās *in vitro* neierosina ģenētiskas mutācijas, kā arī neierosina hromosomu aberācijas zīdītāju šūnās *in vitro* un *in vivo*. Ilgstoši kancerogēniskuma pētījumi dzīvniekiem nav veikti.

Toksiska ietekme uz vairošanos Biperidēns tika lietots perorāli grūsnām Sprague – Dawley žurkām un Krievijas trušiem līdz 60,5 mg/kg $\bar{K}M$ vai 40,5 mg/kg $\bar{K}M$ organoģenēzes laikā. Veicot ķeizargrieziena operācijas, auglīm nenovēroja nekādas ar vielu saistītas koplības, pat ne pēc toksisku devu ievadīšanas mātītēm.

Nav nekādu pierādījumu par īpašu teratogēnisku biperidēna risku. Tomēr, tā kā nav pieredzes par lietošanu grūtniecības laikā, ieteicams ievērot piesardzību, īpaši pirmajā trimestrī.

Antiholīnerģiskie līdzekļi var nomākt laktāciju. Par biperidēnu šāda veida datu nav. Biperidēns izdalās mātes pienā, un koncentrācija var sasniegt tādu pašu līmeni kā mātes plazmā. Metabolizācijas veids un apjoms jaundzimušā organismā nav zināms, un iespējama farmakoloģiski toksiska iedarbība, tāpēc zīdīšana ir jāpārtrauc.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts, kopovidons, kartupeļu ciete, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, kukurūzas ciete, mikrokristāliska celuloze, talkš.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nelietot, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Tabletes ir iepakotas PVH/ Al blisteros, kas iepakoti kartona kastītēs pa 30, 60 un 100 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Desma GmbH
Peter-Sander Str. 41 B 55252 Mainz-Kastel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

94-0311

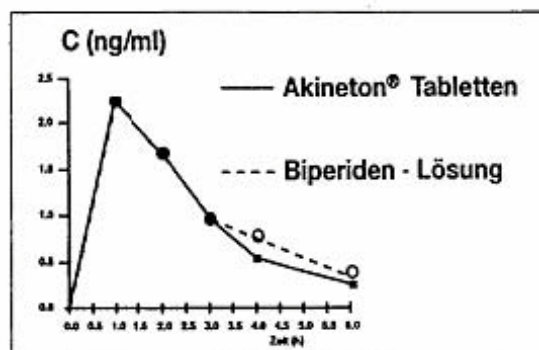
9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10/05/2000 / 19/10/2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2011

1. attēls.



Mittlere Plasmakonzentrations-Zeitverläufe von Biperiden nach Einmalgabe von 2 Akineton® Tabletten bzw. von 0,92 ml Biperiden-Lösung, entsprechend 4 mg Biperidenhydrochlorid, n = 16

Vidējais biperidēna koncentrācijas raksturojums laikā pēc vienas Akineton® 2 mg tablešu devas vai 0,92 ml biperidēna šķīduma injekcijām lietošanas, kas atbilst 4 mg biperidēna hidrochlorīda, n = 16.
Zīmējumā: Tabletten = tabletes; Lösung = šķīdums; Zeit = laiks