

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Akineton, 2 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 2 mg biperideenvesinikkloriidi, mis vastab 1,8 mg biperideenile.  
INN. Biperideni hydrochloridum

Abiaine: laktoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Akineton 2 mg tabletid on ümmargused, valged, rist-poolitusjoonega.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Parkinsonism. Ravimitest põhjustatud ekstrapüramidaalsed häired.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimi annust tuleb tiitrida vastavalt patsiendi individuaalsele vajadusele.

Ravi tuleks alustada väikseima võimaliku annusega, mida hiljem suurendatakse patsiendile sobiva optimaalse annuseni.

#### Täiskasvanud

*Parkinsonismi* raviks tuleb patsiendile ravikuuri alguses manustada 1 mg (½ tabletti) kaks korda ööpäevas (2 mg biperideenvesinikkloriidi ööpäevas). Seda annust võib suurendada 2 mg kaupa ööpäevas. Säilitusannus on 1...4 mg (½...2 tabletti) 3 kuni 4 korda ööpäevas (vastab annusele 3...16 mg/ööpäevas). Maksimaalseks ööpäevaseks koguanuseks on 16 mg biperideenvesinikkloriidi (vastab 8 tabletile ööpäevas).

*Ravimitest tingitud ekstrapüramidaalsete häirete* raviks manustatakse patsiendile (lisaks neuroleptikumile) 1...4 mg (½...2 tabletti) 1 kuni 4 korda ööpäevas (vastab annusele 1...16 mg biperideenvesinikkloriidi ööpäevas). Annuse suurus sõltub ekstrapüramidaalsete häirete raskusastmest.

#### Lapsed (vanuses 3 kuni 15 aastat)

*Ravimitest tingitud ekstrapüramidaalsete häirete* raviks manustatakse lastele (lisaks neuroleptikumile) 1...2 mg (½...1 tablett) 1 kuni 3 korda ööpäevas (vastab annusele 1...6 mg biperideenvesinikkloriidi ööpäevas).

#### Kombinatsioonravi teiste parkinsonismivastaste ravimitega

Kui biperideeni manustatakse koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega, tuleb annused individuaalselt kohandada, sest patsiendid reageerivad raviainetele ja annustele erinevalt (vt lõik 4.4).

### Manustamisviis ja manustamise kestus

Akineton tabletid tuleb sisse võtta koos mõningase koguse vedelikuga ning soovitatavalt söögi ajal või pärast sööki. Akineton tablettidel on poolitusjoon – st neid saab kaheks murda. Ööpäevane koguannus tuleks manustada väiksemate annustena ning ühtlaselt kogu ööpäeva jooksul. Seedetrakti kõrvaltoimeid saab ära hoida, võttes ravimit vahetult pärast sööki.

Ravi kestus sõltub haiguse tüübist ja kulust ning võib ulatuda lühiajalisest manustamisest (nt ravimiteest tingitud ekstrapüramidaalsete häirete korral) kuni pikaajalise ravini (nt parkinsonismi korral).

Ravi lõpetamisel tuleb ravimi annust järk-järgult vähendada.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus biperideenvesinikkloriidi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Ravimata suletudnurga glaukoom.
- Seedetrakti mehhaaniline stenoos.
- Megakoolon.
- Ileus.

Biperideeni võib manustada ainult äärmise ettevaatusega patsientidele, kellel esinevad:

- Eesnäärme hüpertroofia koos jääkuriiniga.
- Haigused, mis võivad viia raske tahhükardia tekkeni.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Ettevaatusabinõud teatud patsiendirühmades*

Biperideeni kasutamise kogemus lastel piirneb peamiselt lühiajalise ravimite (nt neuroleptikumide või metoklopramiidi ja sarnase toimega ühendite kasutamisest) poolt põhjustatud düstoonia raviks, mis ilmneb kõrvaltoimena või mürgistuse sümptomina.

Eakatele patsientidele võib biperideeni manustada ainult äärmise ettevaatusega – see kehtib iseäranis ajukahjustuste olemasolul. Eakad patsiendid (eriti need, kellel on tserebrovaskulaarne või degeneratiivne haigus) võivad olla tundlikumad isegi tavaliste raviannuste suhtes.

Kesknärvisüsteemi toimivad antikolinergilised ravimid (nagu biperideen) võivad soodustada tserebraalsete atakkide teket ja seetõttu on predisponeeritud patsientide puhul soovitatav olla ettevaatlik.

Suurema krambivalmidusega patsientidele tuleb biperideeni manustada ettevaatusega.

Biperideen võib mõnedel patsientidel (eriti patsientidel, kellel on eesnäärme hüpertroofia) põhjustada valu urineerimisel ning harvem uriini retensiooni.

Patsiendid, kellel esineb suukuivus, võivad seda leevendada, juues sageli väikestes kogustes vedelikku või närvides suhkruvaba närimiskummi.

Regulaarselt tuleb mõõta ka silma siserõhku (vt ka lõik 4.3 ja 4.8).

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumise häiretega patsiendid ei tohiks seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koosmanustamine teiste antikolinergilise ravimitega, nagu psühhotroopsete ravimite, antihistamiinikumide, parkinsonismivastaste ravimite ja spasmolüütikumidega, võib viia biperideeni tsentraalsete ja perifeersete kõrvaltoimete tugevnemisele.

Kinidiini samaaegne manustamine võib tugevdada antikolinergilise ravimi kardiovaskulaarseid toimeid (eriti toimet atrioventrikulaarsele ülejuhtele).

Biperideeni kasutamine koos levodopaga võib potentseerida düskineesiat.

Neuroleptikumidest põhjustatud tardiivne düskineesia võib biperideeni foonil tugevneda. Vahel on parkinsonism juba eksisteeriva tardiivse düskineesia foonil nii tugev, et on vajalik antikolinergiline ravi.

Antikolinergilised ravimid võivad tugevdada petidiini tsentraalset toimet.

Biperideen võib potentseerida alkoholi toimet.

Kui biperideen on lisatud karbidopa/levodopale, on Parkinsoni tõve korral teatatud generaliseerunud ebaregulaarsete kiirete tantstõve liigutuste esinemisest.

Antikolinergilised ravimid (nagu Akineton) vähendavad metoklopramiidi ja temale sarnaste ühendite toimet seedetraktile.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Puuduvad andmed biperideeni teratogeense toime kohta. Kuna ravimi kasutamise kogemus raseduse ajal on ebapiisav, on biperideeni soovitatav kasutada ettevaatusega, eriti esimesel trimestril.

Antikolinergilised ained pärsvad laktatsiooni. Sellekohased andmed biperideeni kohta aga puuduvad. Biperideen eritub rinnapiima kontsentratsioonis, mis võib ulatuda ravimi sisalduseni ema vereplasmas. Ei ole teada, kuidas ja kui suures ulatuses biperideen vastsündinu organismis metaboliseerub ning välistada ei saa ka farmakoloogilis-toksikoloogilisi toimeid. Seetõttu tuleb ravimi kasutamise ajal üldiselt imetamisest loobuda.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuna biperideen toimib tsentraalsesse ja perifeersesse närvisüsteemi, põhjustades kõrvaltoimetena nt väsimust, pearinglust ja uimasust, võib ta (põetavast haigusest sõltumatult) häirida patsiendi võimet juhtida autot, käsitseda mehhanisme või töötada ohtlikes olukordades ka siis, kui teda manustatakse ettenähtud annuses. See kehtib eelkõige siis, kui samaaegselt kasutatakse teisi kesknärvisüsteemi mõjutavaid või antikolinergilisi aineid ning eriti alkoholi samaaegse tarvitamise korral.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed tekivad kõige tõenäolisemalt ravikuuri alustamisel ning annuste liiga kiire suurendamise korral. Ebaproportsionaalse vasturegulatsiooni tekkeohu tõttu ei tohi ravimi kasutamist järsult lõpetada (va eluohtlike tüsistuste korral).

Närvisüsteemi kõrvaltoimed võivad väljenduda väsimuse, pearingluse ja uimasusena ning suurte annuste kasutamisel eelkõige rahutuse, ärevuse, agitatsiooni, eufooria, segasusseisundi ja aeg-ajalt esineva mälu nõrgenemisena. Harva on esinenud deliiriumi, hallutsinatsioonide, närvilisust, peavalu ja unetust. Üksikjuhtudel on täheldatud düskineesiat, ataksiat, krampe ja kõnehäireid. Kesknärvisüsteemi stimulatsiooninähud tekivad tavaliselt ajukahjustuse esinemisel – vajalik võib olla ravimi annuse vähendamine.

Perifeersete kõrvaltoimete hulka kuuluvad suukuivus, harva süljenäärmete turse, akommodatsioonihäired, müdriaas koos valguskartusega, vähenenud higistamine, kõhukinnisus ja tahhükardia (väga harva ka bradükardia). Ravimi suukaudsel manustamisel on täheldatud ka seedetrakti häireid ja iiveldust. Mõnedel juhtudel, eriti eesnäärme hüperplaasiaga patsientidel, võib esineda raskendatud urineerimist (sellisel juhul tuleb annust vähendada). Harvem võib esineda uriinipeetust (antidoot: karbakool).

Tekkida võib suletudnurga glaukoom. Seetõttu tuleb regulaarselt mõõta silma siserõhku.

Täheldatud on ka ülitundlikkusreaktsioone, sh nahalööbe esinemist.

On esinenud üksikuid biperideeni kuritarvitamise ja selle tagajärjel tekkinud sõltuvuse juhte. Selle põhjuseks võib pidada asjaolu, et biperideen võib aeg-ajalt tõsta meeleolu ja tekitada eufooriat.

#### **4.9 Üleannustamine**

##### *Üleannustamise sümptomid*

Üleannustamise korral tekib atropiinimürgistusele sarnane sümptomaatika. Patsientidel avalduvad antikolinergilised sümptomid: laiad ja väheliikuvad pupillid, limaskestade kuivus, näopunetus, tahhükardia, põie-ja sooleatoonia ning kehatemperatuuri tõus (eriti lastel). Kesknärvisüsteemi sümptomitest esinevad agiteeritus, deliirium, segasus, teadvuse hägustumine ja/või hallutsinatsioonid. Tugeva mürgistuse korral on oht vereringe kollapsile ja tsentraalsele hingamispuudulikkusele.

##### *Üleannustamise korral rakendatavad ravimeetmed*

Antidoodina soovitatakse kasutada atsetüülkoliini esteraasi inhibiitoreid ning eelkõige füsostigmiini, mis tungib tserebrospinaalvedelikku ning nõrgendab seega kesknärvisüsteemi sümptomeid (nt füsostigmiinsaltsülaati positiivse füsostigmiini testi korral). Sõltuvalt sümptomite raskusastmest tuleb vajadusel normaliseerida südame töö, vereringe ja hingamisfunktsioon (hapniku manustamine), alandada palavikku ning kateteriseerida kusepõis.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Tertsiaarsed amiinid, ATC-kood: N04AA02.

Biperideen on oma põhiolemuselt kesknärvisüsteemi toimiv antikolinergiline aine. Tal on ka perifeerne toime, kuid võrreldes atropiiniga on see vähetähtis. Biperideen seondub konkureerivalt nii perifeersete kui tsentraalsete muskariinireseptoritega (peamiselt M<sub>1</sub>-retseptoriga).

Loomkatsetes on näidatud, et biperideen leevendab tsentraalselt toimivatest kolinergilistest ravimitest tingitud parkinsonismi (treemorit ja rigiidsust).

#### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

##### *Biosaadavus*

Pärast suukaudset manustamist on süsteemne biosaadavus ainult 33% ± 5%.

##### *Farmakokineetika*

4 mg biperideenvesinikkloriidi suukaudsel manustamisel kuuele tervele isikule (vanuses 20...33 eluaastat) imendus ravim kiiresti (27 minuti jooksul), saavutades maksimaalse plasmakontsentratsiooni (5,1 ng/ml) keskmiselt 1,5 tunni möödudes. Teiste uuringute andmetel mõõdeti maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks 1,01...6,53 ja 3,2...5,0 ng/ml, mis saavutati 0,5 kuni 2 tundi pärast ravimi manustamist.

Võrdlevas uuringus kümne terve noore isikuga (vanuses 24±4,7 eluaastat) ja 8 vanemaealise patsiendiga (vanuses 77,4±4,8 eluaastat), kes põdesid Parkinsoni tõbe, manustati algul suukaudselt ühekordse annusena 4 mg biperideeni. Seitsme päeva pärast hakati manustama 2 mg kaks korda ööpäevas, kuue päeva vältel. Biperideeni sisaldust vereplasmas määrati esimesel ja 15. päeval. Noortel isikutel oli esimesel päeval maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks 4,3 ± 2,6 ng/ml (0,9 tundi pärast manustamist) ning 15. päeval 2,5 ± 1,4 ng/ml (0,8 tundi pärast manustamist). Arvestada tuleb faktiga, et 15. päeval manustati 2 mg biperideeni vahetult enne vereproovi võtmist. Eakatel patsientidel olid

maksimaalseteks plasmakontsentratsioonideks  $7,2\pm 4,4$  ja  $4,2\pm 2,2$  ng/ml ning need määrati vastavalt  $1,6\pm 0,7$  ja  $1,6\pm 0,3$  tundi pärast manustamist.

Biperideen seondus plasmavalkudega 94% ulatuses naistel ja 93% ulatuses meestel.

Näiv jaotusruumala oli  $24\pm 4,1$  l/kg.

Biperideen metaboliseerub peaaegu täielikult. Muutumatu kujul biperideeni uriinis ei leitud. Biperideeni peamine metaboliit moodustub bitsükloheptaani tsükli hüdroksüleerumisel (60%). Lisaks tekib teine metaboliit, mis moodustub piperidiini tsükli hüdroksüleerumisel (40%). Erinevad metaboliidid (hüdroksüülatsiooniproduktid ja konjugaadid) erituvad enam-vähem võrdsete hulkadena uriini ja roojaga.

On leitud, et lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg jääb 11 ja 21,3 tunni vahele pärast 4 mg ühekordse suukaudse biperideenvesinikkloriidi annuse manustamist noortele tervetele isikutele ja 23,8 ja 36,6 tunni vahele eakate patsientide puhul. Regulaarse ravimi kasutamise korral (2 mg biperideenvesinikkloriidi 2 korda ööpäevas 6 ööpäeva jooksul) oli poolväärtusaeg noortel vabatahtlikel 15,7 kuni 33,3 tundi ja eakatel patsientidel 26,3 kuni 40,7 tundi.

Plasmakliirens oli  $11,6\pm 0,8$  ml/min/kg kehakaalu kohta.

Puuduvad andmed ravimi farmakokineetika kohta maksa- ja neerufunktsiooni häiretega patsientidel.

Ei ole teada, kas ravimi tungib läbi platsentaarbarjääri.

Biperideen eritub rinnapiima kontsentratsioonis, mis võib ulatuda ravimi sisalduseni ema vereplasmas. Ei ole teada, kuidas ja kui suures ulatuses biperideen vastündinu organismis metaboliseerub ning välistada ei saa ka farmakoloogilis-toksikoloogilisi toimeid. Seetõttu tuleb ravimi kasutamise ajal üldiselt imetamisest loobuda (vt ka lõik 5.3).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Akuutne toksilisus*

Vt lõik 4.9.

#### *Krooniline toksilisus*

Rottidel ja koertel läbiviidud kroonilise toksilisuse uuringutes ei ole täheldatud mingeid toksilisi toimeid.

#### *Mutageensus ja kartsinogeensus*

Biperideeni genotoksilise potentsiaali hindamiseks on läbi viidud järgmised uuringud: salmonella/mikrosoomi test (Ames'i meetodil), HPRT test V79 Hiina hamstri rakuliinil, kromosomaalsete aberratsioonide test *in vitro* kultureeritud inimese lümfotsüütidel ning *in vivo* kromosomaalsete aberratsioonide test roti luuüdil (uuringus manustati ravimit ühekordse suukaudse annusena 398 mg/kg kehakaalu kohta).

Nende uuringute tulemused näitavad, et biperideen ei indutseeri *in vitro* tingimustes geneetilisi mutatsioone bakteri ega imetaja rakkudes ning samuti ei põhjusta ta kromosomaalseid aberratsioone imetajate rakkudes (ei *in vitro* ega *in vivo* tingimustes).

Pikaajalisi tumorigeensusu uuringuid ei ole loomadel läbi viidud.

#### *Reproduktiivtoksilisus*

Biperideeni manustati organogeneesi ajal peroraalselt tiinetele Sprague-Dawley rottidele ning vene küülikutele annustes kuni 60,5 mg/kg kehakaalu kohta või 40,5 mg/kg kehakaalu kohta. Pärast keisrilõike tegemist ei täheldatud loodetel mingeid ravimist tingitud väärendeid – seda isegi siis kui manustatud annused osutusid emasloomale toksiliseks.

Ei ole tõendeid selle kohta, et biperideen kujutaks endast erilist teratogeenset ohtu. Kuna ravimi kasutamise kogemus raseduse ajal on ebapiisav, on biperideeni soovitatav kasutada ettevaatusega, eriti esimesel trimestril.

Antikolinergilised ained võivad pärssida laktatsiooni. Sellekohased andmed biperideeni kohta aga puuduvad. Biperideen eritub rinnapiima kontsentratsioonis, mis võib ulatuda ravimi sisalduseni ema vereplasmas. Ei ole teada, kuidas ja kui suures ulatuses biperideen vastsündinu organismis metaboliseerub ning välistada ei saa ka farmakoloogilis-toksikoloogilisi toimeid. Seetõttu tuleb ravimi kasutamise ajal üldiselt imetamisest loobuda.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kaltsiumvesinikfosfaat (dihüdraadina), kopovidoon, puhastatud vesi, kartulitärklis, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, maisitärklis, mikrokristalne tselluloos ja talk.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

50 või 100 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

340201

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

09.02.2001/01.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2011