

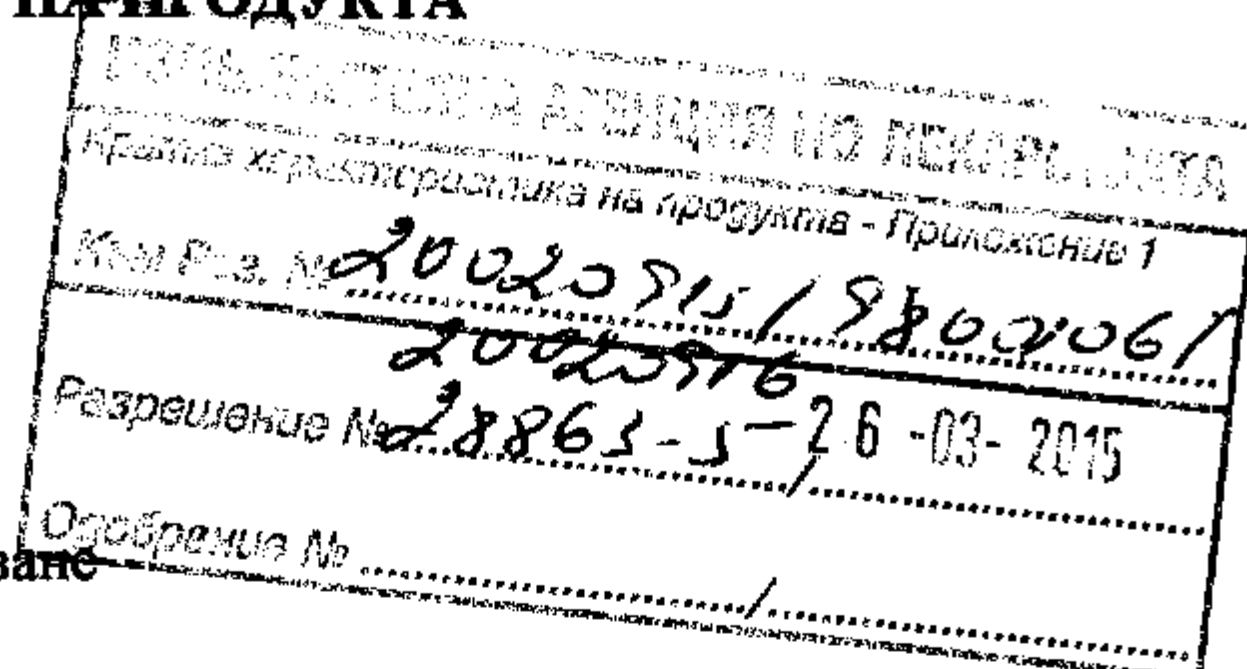
## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акинетон 2 mg таблетки  
Akineton 2 mg tablets

Акинетон SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване  
Akineton SR 4 mg prolonged-release tablets

Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор  
Akineton 5 mg/ml solution for injection



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: бипериден (*biperiden*)

Акинетон 2 mg таблетки:

1 таблетка съдържа 2 mg бипериденов хидрохлорид, еквивалентен на 1,8 mg бипериден.

Акинетон SR 4mg таблетки с удължено освобождаване:

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg бипериденов хидрохлорид, еквивалентен на 3,6 mg бипериден.

Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор:

1 ml инжекционен разтвор съдържа 5 mg бипериденов лактат, еквивалентен на 3,9 mg бипериден.

Помощни вещества (таблетки): Лактоза монохидрат 38 mg  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка / таблетка с удължено освобождаване / инжекционен разтвор

Таблетката може да се разделя на две еднакви половини или четвъртини.

Таблетката с удължено освобождаване може да се разделя на две еднакви половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

За формите за перорално приложение:

- Паркинсонов синдром, в частност при ригидност и тремор.
- екстрапирамидни симптоми като ранна дискинезия, акатизия, предизвикан от невролептици и медикаменти със сходен ефект паркинсонизъм.
- други екстрапирамидни двигателни нарушения, като обща и сегментна дистония, синдром на Meige, блефароспазм, спастично изкривяване на шията.

За инжекционния разтвор:

- Паркинсонов синдром, в частност при ригидност и тремор



- Медикаментозно индуцирани екстрапирамидни симптоми
- Никотиново отравяне
- Отравяне от органични фосфорни съединения

Забележка:

Инжекционният разтвор е особено подходящ при необходимост от бърз начален ефект или въвеждащо лечение при тежки случаи на паркинсонизъм.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Тези лекарствени продукти трябва да се дозират индивидуално.

Лечението трябва да започне с най-ниската доза, която постепенно да се увеличи до дозата, която е най-благоприятна за пациента.

Препоръки за дозиране:

*Акинетон 2 mg таблетки*

Възрастни:

При започване на лечение на паркинсонов синдром, 2 пъти по 1/2 таблетка (2 mg бипериденов хидрохлорид) дневно. Дозата може да се увеличава с 2 mg на ден. Поддържащата доза трябва да е 1/2-2 таблетки 3-4 пъти дневно (равняващи се на дневен прием от 3-16 mg). Максималната обща дневна доза е 16 mg бипериденов хидрохлорид (еквивалентна на 8 таблетки дневно).

За лечение на медикаментозно индуцирани екстрапирамидни симптоми, заедно с невролептичния медикамент се прилагат 1/2-2 таблетки 1-4 пъти дневно (еквивалентни на 1-16 mg бипериденов хидрохлорид дневно), в зависимост на тежестта на симптомите.

Титрирането на антихолинергичното лечение на други екстрапирамидни двигателни нарушения трябва да става бавно, със седмично увеличаване на началната доза с 2 mg до достигане на толерираната поддържаща доза, която при наличие на други показания, може значително да превиши обичайната максимална доза.

Деца: (от 3 до 15 години)

За лечение на медикаментозно индуцирани екстрапирамидни симптоми при деца, заедно с невролептичния медикамент се прилагат 1/2-1 таблетка 1-3 пъти дневно (еквивалентни на 1-6 mg бипериденов хидрохлорид дневно).

Забележка:

За случай, при които се изисква постигане на бърз начален ефект се предлага инжекционен разтвор.

Таблетките са делими и трябва да се приемат с голямо количество течност, за предпочитане по време или след хранене.

Нежеланите реакции по отношение на храносмилателната система могат да бъдат намалени при непосредствен прием след хранене.

Продължителността на приложение зависи от вида и последствията от заболяването, като може да бъде от краткотрайна, напр. при медикаментозно индуцирани екстрапирамидни симптоми (особено при деца), до провеждане на продължително лечение (напр. при паркинсонов синдром).

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустановява постепенно.

*Акинетон SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:*



По принцип, лечението с Акинетон SR таблетки с удължено освобождаване се провежда постепенно. По тази причина се предлагат различни видове опаковки.

Преди преминаване към терапия с Акинетон SR таблетки с удължено освобождаване, първо трябва да се определи най-подходящата доза за всеки отделен случай, независимо от терапевтичния ефект и нежеланите реакции.

Средната дневна доза за възрастни е 1-3 таблетки Акинетон SR таблетки с удължено освобождаване (еквивалентни на 4-12 mg бипериденов хидрохлорид). Максималната дневна доза е 4 таблетки с удължено освобождаване (еквивалентни на 16 mg биперидинов хидрохлорид).

Дневната доза трябва да бъде равномерно разпределена през деня, а първата таблетка с удължено освобождаване да се приема сутрин.

Таблетките с удължено освобождаване трябва да се приемат цели с голямо количество течност, по време на или след хранене.

Нежеланите реакции по отношение на храносмилателната система може да бъдат намалени при непосредствен прием след хранене.

Продължителността на приложение зависи от вида и последствията от заболяването и може да варира от краткотрайно до продължително медикаментозно лечение.

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустановява постепенно.

*Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор:*

Трябва да се спазват следните указания:

#### Паркинсонизъм:

В тежки случаи, както и при зрителни спазми, може да се използват 10–20 mg бипериденов лактат (= 2–4 ml инжекционен разтвор), разделени на няколко отделни приложения през деня, приложени мускулно или бавно интравенозно.

#### Медикаментозно индуцирани екстрапирамидни симптоми

##### Възрастни:

2,5–5 mg бипериденов лактат (= 0,5–1 ml инжекционен разтвор), разделени на няколко индивидуални приложения през деня, приложени интрамускулно или бавно интравенозно.

При необходимост, същата доза може да се приложи повторно след 30 минути. Максималната дневна доза е 10–20 mg бипериденов лактат (= 2–4 ml инжекционен разтвор).

##### Деца:

Деца до 1 година: 1 mg бипериденов лактат (0,2 ml)

Деца до 6 години: 2 mg бипериденов лактат (0,4 ml)

Деца до 10 години: 3 mg бипериденов лактат (0,6 ml), приложен бавно интравенозно.

Ако по време на интравенозното приложение симптомите отзвучат, приложението на лекарствения продукт трябва да се преустанови. При необходимост, инжекцията може да се повтори в същата доза след 30 минути.

##### Никотиново отравяне

5–10 mg бипериденов лактат (1–2 ml инжекционен разтвор), приложен интрамускулно. При лечение на тежки случаи е подходящо интравенозно прилагане на 5 mg бипериденов лактат (1 ml инжекционен разтвор), в допълнение към обичайно прилаганите мерки.

Забележка:

Предлагат се таблетки за продължаване на лечението с перорален прием.



В случай на отравяне с фосфорорганични съединения, бипериден се дозира индивидуално, в зависимост от тежестта на проявите на интоксикация, напр. неколkokратно се прилагат по 5 mg бипериденов лактат интравенозно до тяхното отзвучаване.

Инжекционният разтвор се прилага интрамускулно, бавно интравенозно или под форма на интравенозна инфузия.

След отваряне на опаковката, неизползваното количество трябва да се изхвърли.

Продължителността на приложение зависи от вида и последствията на заболяването, и може да варира от краткотрайно приложение (особено при деца) до продължително лечение и/или докато стане възможно преустановяването или продължаването на лечението с форми за перорално приложение.

#### 4.3 Противопоказания

*Акинетон не трябва да се прилага в следните случаи:*

- Установена свръхчувствителност към активното вещество бипериден (или към някое от помощните вещества)
- Нелекувана тясноъгълна глаукома
- Механична стеноза в стомашно-чревния тракт
- Мегаколон
- Илеус

*Акинетон трябва да се прилага с повишено внимание в случаи на:*

- Хипертрофия на простатната жлеза със задържане на остатъчна урина
- Наличие на остатъчна урина
- Миастения гравис
- Заболявания, които биха могли да доведат до опасна тахикардия
- Бременност (вж. забележките по-долу)

*В допълнение към Акинетон SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:*

Акинетон SR таблетки с удължено освобождаване не е подходящ за деца.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Антихолинергичите с централно действие, като бипериден, може да повишат риска от мозъчен удар. При болни с предразположение към развитие на спазми, Акинетон трябва внимателно да се дозира (вж. Нежелани лекарствени реакции).

При ретенция на урината, преди всяко перорално/интравенозно приложение на бипериден пациентът трябва да изпразва пикочния си мехур.

В отделни случаи, особено при болни с хипертрофия на простатната жлеза, бипериден може да предизвика проблеми с уринирането и по-рядко ретенция на урината.

Редовно трябва да се контролира вътреочното налягане (вж. Нежелани лекарствени реакции).

При възникване на изразена сухота в устата, тя може да се облекчи с чест прием на малки количества течност или като се дъвче дъвка без захар.

Предпазни мерки при определени групи пациенти:

Изисква се внимателно дозиране при пациенти в напреднала възраст, особено при болни със симптоми на органично мозъчно увреждане и пациенти, предразположени към мозъчен удар. Пациентите в напреднала възраст са по-чувствителни към лечението с антихолинергични медикаменти.



Допълнително за Акинетон таблетки и Акинетон инжекционен разтвор:

Опитът от използването на бипериден при деца е ограничен и се свежда главно до краткотрайно ограничено приложение при медикаментозно отключена дистония (напр. вследствие прием на невролептици или метоклопрамид и сходни лекарствени продукти), която може да се прояви като нежелана реакция или симптоми на интоксикация.

Важни забележки (форми за перорално приложение)

Пациентите с някои от следните рядко срещани вродени състояния не трябва да използват таблетките, поради съдържанието на лактоза: галактозна непоносимост, пълна липса на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Има единични съобщения за злоупотреба и пристрастяване към бипериден въз основа на наблюдаваните понякога ефекти на приповдигнато настроение и еуфория.

Трябва да се избягва внезапно прекъсване на лечението, поради опасност от превалиране на контрарегулацията, освен при възникване на жизненоважни усложнения.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Комбинирането с други антихолинергични лекарства, напр. психотропни, антихистаминови, антипаркинсонови и спазмолитични лекарства, може да доведе до засилване на централните и периферните нежелани реакции.

При едновременен прием на хинидин може да се засилят антихолинергичните сърдечносъдови ефекти (особено AV проводимост).

Едновременната употреба на Акинетон и леводопа може да потенцира дискинезиите. При болни с болестта на Паркинсон, при едновременно приложение на бипериден и препарати на леводопа/карбидопа, са отбелязани генерализирани хориоподобни двигателни нарушения.

Акинетон би могъл да влоши индуцирани от невролептици късни дискинезии. Понякога паркинсоновите прояви при съществуващи късни дискинезии са толкова силно изразени, че е оправдано продължаването на лечението с антихолинергични лекарствени продукти.

При терапия с Акинетон е възможно усилване действието на алкохола (да се избягва консумацията на алкохол).

Ефектът върху гастроинтестиналния тракт на метоклопрамид и съединения с подобно действие се антагонизира от антихолинергични средства като Акинетон.

Антихолинергичните могат да усилят нежеланите ефекти на петидин върху централната нервна система.

**4.6 Бременност и кърмене**

Акинетон трябва да се използва по време на бременност само след внимателна преценка на съотношението полза/риск, тъй като няма опит от приложение на лекарствения продукт по време на бременност.

Антихолинергичните могат да спрат лактацията. Бипериден преминава в майчиното мляко, като могат да се достигнат същите концентрации, както в майчината плазма. По принцип се препоръчва преустановяване на кърменето.



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

Поради нежеланите реакции по отношение на централната и периферна нервна система, напр. умора, световъртеж и замаяност, дори и при правилна употреба, тези лекарствени продукти променят реактивната способност до такава степен, че независимо от основното заболяване, се нарушава способността на пациента за шофиране и работата с електрически или моторни инструменти и машини, и тези дейности стават рискови за пациента. Това се отнася особено за случаите, при които се използват и други лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система, антихолинергици и особено при взаимодействие с алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните честоти на проява се използват като основа за оценка на нежеланите лекарствени реакции:

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| Много чести | ( $\geq 1/10$ )                      |
| Чести       | ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )         |
| Нечести     | ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )     |
| Редки       | ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ ) |
| Много редки | ( $< 1/10\ 000$ )                    |

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нежеланите лекарствени реакции могат да се появят предимно в началото на лечението и ако дозата се повишава твърде бързо. Поради неизвестния брой на пациентите, процентът на спонтанно съобщените нежелани лекарствени реакции не може точно да се определи.

##### Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: Паротит.

##### Нарушения на имунната система

Много редки: Свръхчувствителност

##### Психични нарушения

Редки: В по-високи дози възбуда, тревожност, страхови състояния, обърканост, делириум, халюцинации, безсъние. Често при пациенти с нарушени мозъчни функции се наблюдава възбуждащ ефект по отношение на централната нервна система, което може да наложи намаляване на дозата. Съобщава се за преходна редуция на фазата на съня с бързи движения на очните ябълки (REM фаза на съня), характеризираща се с удължаване на времето за настъпване на тази фаза и пропорционално ѝ намаляване спрямо общия сън.

Много редки: Нервност, еуфория.

##### Нарушения на нервната система

Редки: Умора, световъртеж и нарушения на паметта.

Много редки: Главоболие, дискинезия, атаксия и говорни нарушения, повишена склонност към церебрални гърчове и конвулсии.

##### Нарушения на очите

Много редки: Смушения в акомодацията, мидриаза, фоточувствителност. Възможна е поява на тясноъгълна глаукома (необходим е контрол на вътреочното налягане).

##### Сърдечни нарушения

Редки: Тахикардия.

Много редки: Брадикардия.



#### Стомашно-чревни нарушения

Редки: Сухота в устата, гадене, стомашен дискомфорт.

Много редки: Констипация

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Намалена функция на потните жлези, алергични обриви по кожата.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: Мускулни спазми.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: Микционни смущения, особено при пациенти с аденом на простатната жлеза (необходимо е намаляване на дозата), по-рядко: ретенция на урината.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Сънливост.

#### Съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции

Докладването на предполагаеми нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е от огромно значение. То позволява непрекъснат мониторинг на съотношението полза/риск от приложението на лекарствения продукт. Медицинските специалисти са помолени да докладват за всички предполагаеми нежелани лекарствени реакции чрез националната система за докладване, изградена от Изпълнителната Агенция по Лекарствата с адрес ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417 и уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

#### **а) Симптоми на предозиране**

Признаците на предозиране по принцип са еднакви с тези на атропиново отравяне с периферни антихолинергични симптоми (разширени и неподвижни зеници, сухи лигавици, зачервяване на лицето, ускоряване на сърдечната честота, атония на червата и пикочния мехур, повишена температура, особено при деца) и прояви на засягане на централната нервна система (напр. възбуда, делириум, дезориентация, нарушения на паметта и/или халюцинации). При тежки случаи на отравяне съществува риск от сърдечна недостатъчност и централно парализиране на дишането.

#### **б) Терапевтични мерки при предозиране**

Ацетилхолинестеразните блокери са препоръчвания антидот, особено преминаващия в ликвора физостигмин, който също така оказва влияние на симптомите от страна на централната нервна система (напр. физостигмин салицилат при положителен физостигминов тест). При необходимост, в зависимост от симптомите, се извършва стимулиране на сърдечно-съдовата и дихателните функции (подаване на кислород), понижаване на температурата при висок фебрилитет и катетеризация на пикочния мехур.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антихолинергичен лекарствен продукт/антипаркинсонови лекарствени продукти.



АТС код: N04AA02

Бипериден е антихолинергичен продукт с преобладаващ ефект върху централната нервна система. Той притежава и периферно действие, което е слабо в сравнение с атропин. Бипериден се свързва конкурентно с периферни и централни мускаринови рецептори (главно с  $M_1$ ).

При проучвания с опитни животни е установено, че бипериден оказва влияние върху паркинсоноподобните състояния (тремор, ригидност), които се предизвикват от холинергици с централно действие.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Форми за перорално приложение

#### *а) Таблетки*

След перорално приложение на 4 mg бипериденов хидрохлорид при 6 изследвани лица (на възраст 20 – 33 години), след lag-time от 27 минути е настъпила бърза реабсорбция, а максимална плазмена концентрация от 5,1 ng/ml е достигната след 1,5 часа (средни стойности). Според други проучвания, максималната плазмена концентрация, определена след 0,5 - 2 ч. е била 1,01-6,53 и/или 3,2 – 5,0 ng/ml.

В сравнително проучване, в което са включени 10 млади, здрави участници (на възраст  $24 \pm 4,7$  години) и осем пациента с Паркинсон в напреднала възраст (на възраст  $77,4 \pm 4,8$  години), е приложена еднократна перорална доза от 4 mg бипериден, а 7 дни по-късно от 2 mg бипериден, два пъти дневно, в продължение на 6 дни. Концентрациите на бипериден в плазмата са измерени на първия и на петнадесетия ден. Максималната плазмена концентрация при младите участници през първия ден е била  $4,3 \pm 2,6$  ng/ml (след 0,9 ч), а на петнадесетия –  $2,5 \pm 1,4$  ng/ml (след 0,8 ч). При това, трябва да се има предвид, че на 15-ия ден са приложени 2 mg бипериден още преди да се вземе кръв. Максимални плазмени концентрации от  $7,2 \pm 4,4$  и/или  $4,2 \pm 2,2$  ng/ml при пациентите в напреднала възраст са измерени  $1,6 \pm 0,7$  и/или  $1,6 \pm 0,3$  ч след приложението.

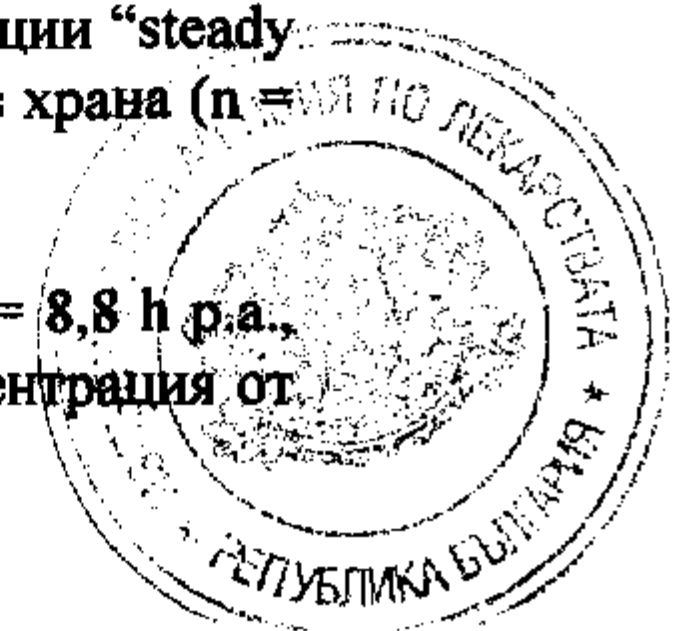
Определеното терминално време на плазмен полуживот след перорален прием на единична доза от 4 mg бипериденов хидрохлорид (2 x 2 mg бипериденов хидрохлорид) е между 12 и 21 ч. при по-младите участници и между  $30,2 \pm 6,4$  ч. при по-възрастните пациенти. При достигане на равновесни плазмени концентрации (steady state) (2 x 2 mg бипериденов хидрохлорид в продължение на 6 дни) са отчетени времена на полуелиминиране от  $24,5 \pm 8,8$  ч. при по-младите участници и  $38,5 \pm 12,2$  ч. при по-възрастните пациенти.

#### *б) Таблетки с удължено освобождаване*

Бионаличността на таблетките с удължено освобождаване и формите с бързо освобождаване е еднаква при една и съща дозировка, като действието при формата с удължено освобождаване настъпва по-късно, поради фармакокинетично обусловеното удължено освобождаване на активното вещество.

Фармакокинетичният профил на 4 mg бипериденов хидрохлорид, приложен под форма на таблетка с удължено освобождаване на активното вещество е изследван след прием на единична доза (n = 23 изследвани участници), при равновесни концентрации “steady state” (n = 24 изследвани участници) и след многократен прием със или без храна (n = 24 изследвани участници).

След прием на единична доза, е отчетена плазмена концентрация след  $t_{max} = 8,8$  h p.a., достигаща стойност на  $C_{max}$  от 1,49 ng/ml, 24 ч. след приложението и концентрация от 0,62 ng/ml (медиана).





След многократен прием на 1 таблетка с удължено освобождаване (доза от 4 mg бипериден хидрохлорид), на 7-ия ден от междудозовия интервал е отбелязана преапликационна стойност от 0,39 ng/ml. Стойността на  $C_{max}$  от 1,17 ng/ml е достигната след 6,75 ч. р.а. в междудозовия интервал.

При равновесно състояние (steady state) (1 таблетка с удължено освобождаване дневно в продължение на 6 дни), при 24 млади лица е установено терминално време на плазмен полуживот между 11,7 ч (мин.) и 19,8 ч (макс.)

Прилагането на формата с удължено освобождаване с храна, в сравнение с приема на гладно (първо хранене 5 ч. след приема), не оказва влияние върху бионаличността на бипериден. Приемът на таблетката с удължено освобождаване с храна по време на равновесното състояние, в сравнение с приема на гладно (първо хранене 5 ч. след приема), води до значителни разлики в плазмените нива ( $C_{max}$  3,2 срещу 2,6 ng/ml) на  $t_{max}$  (6,2 срещу 6,7 ч) и на  $AUC_{0-24}$  ( $AUC$  в 24 часов интервал, 63,4 срещу 68,6 ng x h/ml).

*в) За двете форми на приложение*

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

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

Няма фармакокинетични данни за пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция.

Няма данни за преминаване през плацентата.

Бипериден преминава в майчиното мляко, където могат да се достигнат същите концентрации, както в майчината плацента. Тъй като видът и степента на метаболизация при новородените не са известни и не биха могли да се изключат фармакологично-токсични ефекти, по принцип кърменето трябва да се преустанови.

За инжекционния разтвор:

Няма данни за резорбцията и плазмените концентрации след интрамускулно приложение.

След интравенозно приложение, плазмените концентрации като цяло са по-високи от тези при перорално приложение и спадат бифазно с време на елиминационен полуживот около 1,5 часа за първата и около 24 часа за терминалната фаза.

Приблизителният обем на разпределение е  $24 \pm 4,1$  l/kg.

Свързването на бипериден с плазмените протеини при жените е 94%, а при мъжете 93%.



Установено е, че терминалното време на елиминационен полуживот в плазмата при еднократно интравенозно приложение на 4 mg бипериденов лактат е 24,3 ч. (средна стойност при 6 изследвани лица на възраст 23 – 27 години).

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

Няма фармакокинетични данни за пациенти с увредена чернодробна и бъбречна функция. Няма данни за преминаване през плацентата. Бипериден преминава в майчиното мляко, където могат да се достигнат същите концентрации, както в майчината плацента. Тъй като видът и степента на метаболизация при новородените не са известни и не биха могли да се изключат фармакологично-токсични ефекти, кърменето трябва да се преустанови.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

От конвенционалните изследвания за фармакологична безопасност и токсикологичните проучвания с многократно дозиране няма данни за особен риск за хората по отношение на генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Не са провеждани дългосрочни проучвания за карциногенност.

#### **а) Остра токсичност**

Вижте точка 4.9. „Спешни мерки, симптоми и антидоти”.

#### **б) Хронична токсичност**

При изследванията за хронична токсичност при плъхове и кучета не са установени данни за органна токсичност.

#### **в) Мутагенен и канцерогенен потенциал**

При проведените *in vivo* и *in vitro* проучвания с бипериден, не са установени обективни данни за мутагенен или хромозомно-аберационен потенциал. Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни по отношение на карциногенен потенциал на бипериден.

#### **г) Репродуктивна токсичност**

Не са провеждани достатъчно изследвания при опитни животни за репродуктивно-токсикологичните свойства на бипериден.

Не са провеждани изследвания по отношение на ефектите върху фертилитета, развитието на плода и следродовото развитие. При проучванията за ембрионална токсичност не се установяват данни за тератогенен потенциал или други ембрионално-токсични ефекти при прилагане на терапевтични дози.

Няма данни от натрупан опит за безопасно прилагане на лекарствения продукт при хора по време на бременност и кърмене.

### **Бионаличност**

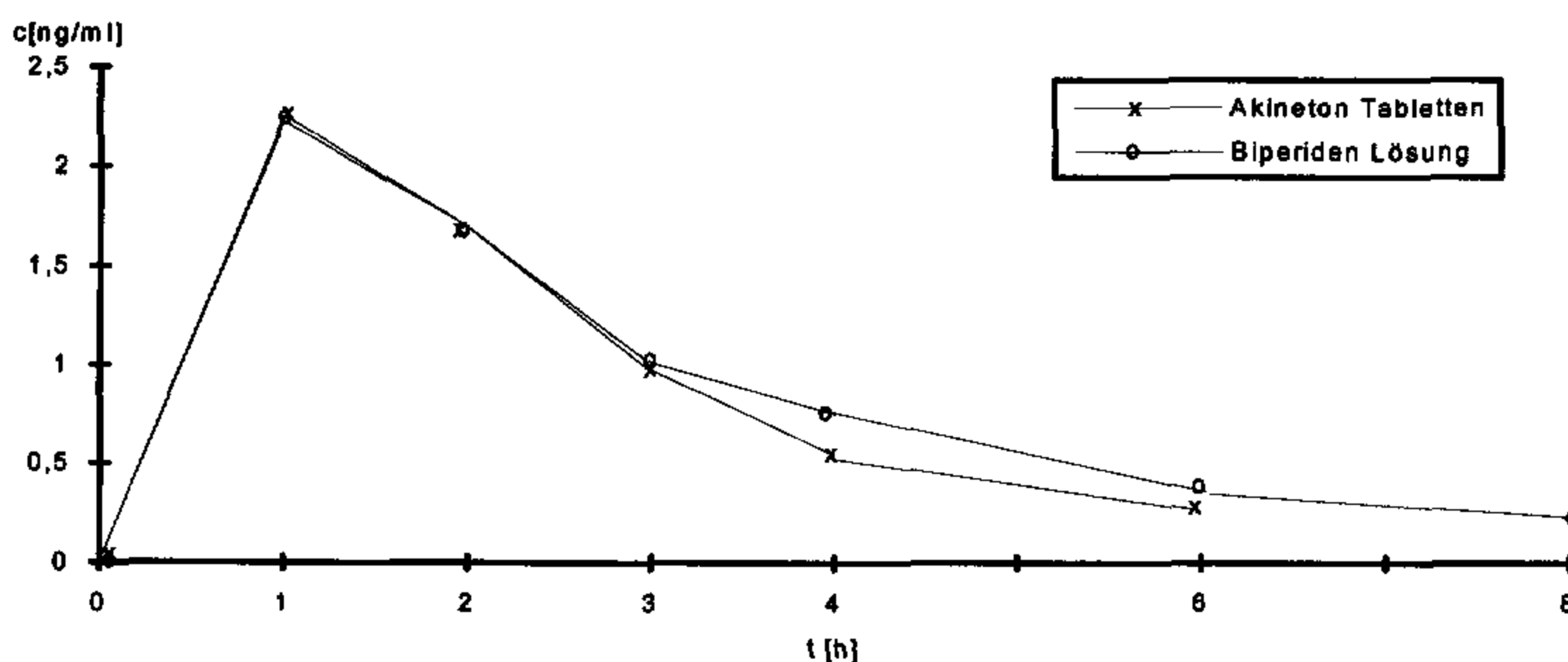
*Акинетон таблетки:*



В проведено през 1990 г. проучване за бионаличност при 16 участници (на възраст 20 – 34 години), след еднократен прием на 4 mg бипериденов хидрохлорид, са отбелязани следните стойности за 2 таблетки Акинетон в сравнение с перорално приложен воден разтвор на Акинетон:

|   | Акинетон таблетки | Бипериден воден разтвор |
|---|-------------------|-------------------------|
| Максимална плазмена концентрация $C_{max}$ (ng/ml)                                | 2,28 ± 2,01       | 2,29 ± 1,80             |
| Време за достигане на максималната плазмена концентрация $t_{max}$ (h)            | 1,88 ± 2,73       | 1,1 ± 0,35              |
| Площ под кривата за изменение на концентрацията във времето AUC0-24 h (ng x h/ml) | 6,64 ± 6,50       | 7,34 ± 6,92             |

Представените стойности са средни стойности и вариация.



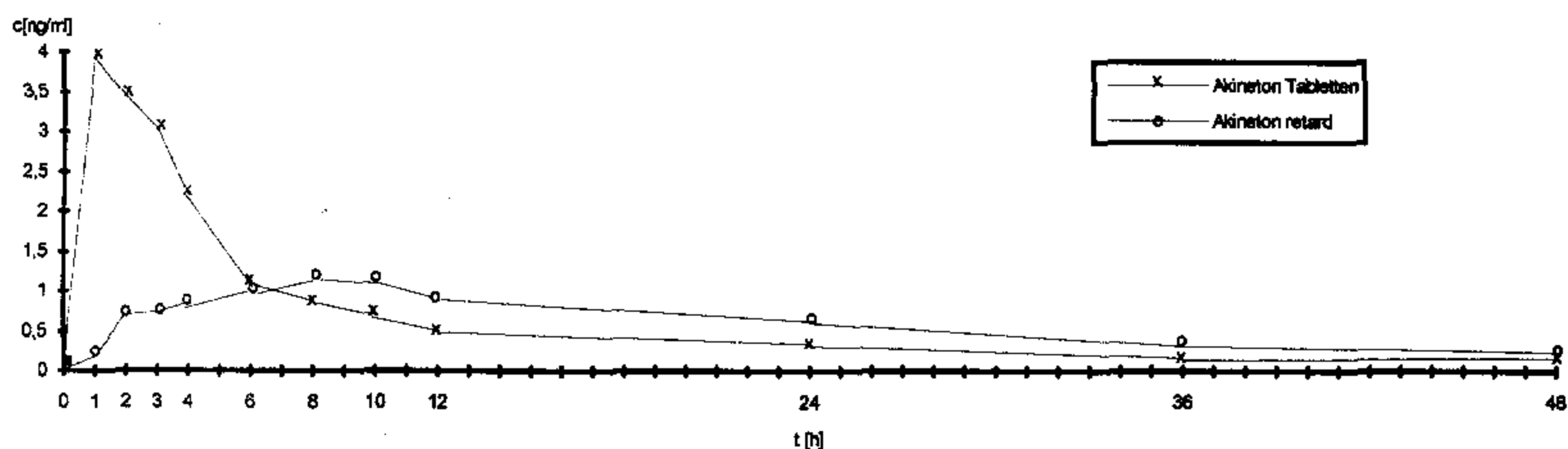
Фиг.: Промени във времето на средните плазмени концентрации след еднократен прием на 2 таблетки Акинетон и/или 0,92 ml разтвор на бипериден, съответстващи на 4 mg бипериденов хидрохлорид, n=16

*Акинетон SR таблетки с удължено освобождаване*

В проведено през 1992 г. проучване за бионаличност при 23 участници (на възраст 24 – 35 години), след еднократен прием на 4 mg бипериденов хидрохлорид, са отбелязани следните стойности за 1 таблетка с удължено освобождаване Акинетон SR, в сравнение с 2 таблетки Акинетон:

|   | Акинетон SR таблетки с удължено освобождаване (средна стойност със стандартно отклонение) | Акинетон таблетки (средна стойност със стандартно отклонение) |
|---|---|---|
| Максимална плазмена концентрация $C_{max}$ (ng/ml)                                | 1,49 ± 1,16   | 4,42 ± 2,92   |
| Време за достигане на максималната плазмена концентрация $t_{max}$ (h)            | 8,78 ± 4,21   | 1,57 ± 0,73   |
| Площ под кривата за изменение на концентрацията във времето AUC0-24 h (ng x h/ml) | 29,02 ± 31,46   | 28,44 ± 32,46   |

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



Фиг.: Промени във времето на средните плазмени концентрации на бипериден след еднократен прием на една таблетка с удължено освобождаване Акинетон SR и/или 2 таблетки Акинетон, съответстващи на 4 mg бипериденов хидрохлорид, n=23

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Акинетон 2 mg таблетки:*

Калциев хидрогенфосфат дихидрат, коповидон, пречистена вода, картофено нишесте, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (Ph.Eur.), царевично нишесте, микрокристална целулоза, талк.

*Акинетон SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:*

Карнаубски восък, натриев докузат, железен оксид (E 172), пречистена вода, високо диспергиран силициев диоксид, хипролоза, хипромелоза, лактоза монохидрат, макрогол 400, макрогол 6000, магнезиев стеарат (Ph.Eur.), царевично нишесте, микрокристална целулоза, повидон К 30, талк, титанов диоксид (E 171).

*Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор:*

Натриев (RS) лактат, вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Акинетон таблетки, Акинетон SR таблетки с удължено освобождаване и Акинетон инжекционен разтвор е 5 години.

Тези лекарствени продукти не трябва да се използват след изтичане на срока на годност.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхраняват на място, недостъпно за деца.

Акинетон 2 mg, Акинетон SR 4 mg - не изискват специални условия на съхранение.

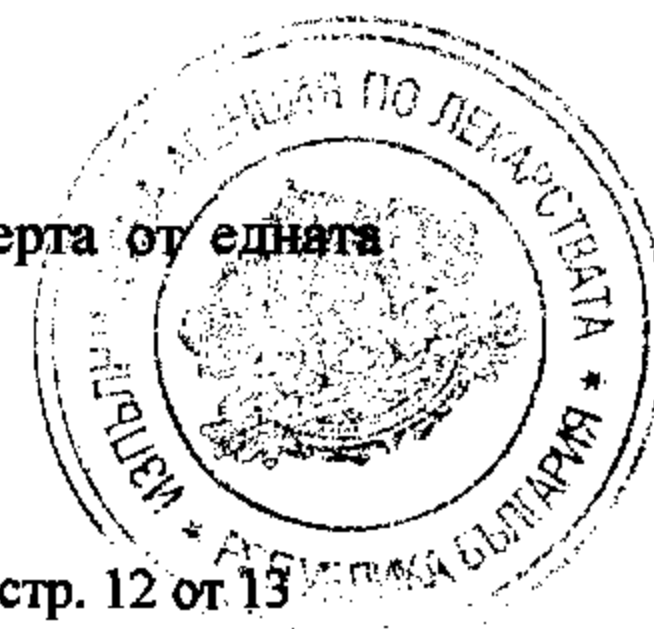
Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор – да се съхранява под 25°C.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

*Акинетон 2 mg таблетки:*

Делими при натиск, бели, плоски таблетки с кръстосана делителна черта от едната страна.

Оригинална опаковка с 50 таблетки



*Акинетон SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:*

Делими при натиск, жълтеникави, продълговати таблетки с вдлъбнатина за разделяне.

Оригинална опаковка с 30 таблетки с удължено освобождаване

*Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор:*

Бистър, безцветен разтвор, без суспендирани частици.

Оригинална опаковка с 5 ампули от 1 ml инжекционен разтвор.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Desma GmbH

Peter-Sander-Str. 41B

D-55252 Mainz-Kastel

Германия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*Акинетон 2 mg таблетки:*

20020915

*Акинетон SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:*

9800106

*Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор:*

20020916

### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*Акинетон 2 mg таблетки:* 20.11.2002/20.11.2009

*Акинетон SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:* 19.08.2004/21.01.2010

*Акинетон 5 mg/ml инжекционен разтвор:* 20.11.2002/20.11.2009

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември/2014

