

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Akineton® 2 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 2 mg Biperidenhydrochlorid, entsprechend 1,8 mg Biperiden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 38 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer biplane Tablette mit einseitiger Kreuzkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Alle Formen des Parkinsonismus
- medikamentös bedingte extrapyramidale Symptome wie exzitomotorische Phänomene, Parkinsonoid, Akinesie, Rigidity, Akathisie, akute Dystonien

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss individuell dosiert werden.

Die Behandlung soll mit der niedrigsten Dosis begonnen und dann bis zu der für den Patienten günstigsten Dosis gesteigert werden.

#### Dosierung

##### *Erwachsene*

##### Parkinsonsyndrom

Initial 2 mal ½ Tablette (2 mg Biperidenhydrochlorid/Tag) über den Tag verteilt.

Die Dosis kann täglich um 2 mg erhöht werden.

Als Erhaltungsdosis werden 3–4mal täglich ½–2 Tabletten (entsprechend 3–16 mg/Tag) eingenommen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 16 mg Biperidenhydrochlorid (entsprechend 8 Tabletten/Tag).

##### Medikamentös bedingte extrapyramidale Symptome

Zur Behandlung medikamentös bedingter extrapyramidaler Symptome wird begleitend zum Neuroleptikum ½–1 Tablette 2–3mal täglich (entsprechend 2–6 mg Biperidenhydrochlorid/Tag), je nach Stärke der Symptome, eingenommen.

#### *Kinder und Jugendliche (bis 18 Jahre)*

Zur Behandlung medikamentös bedingter extrapyramidaler Symptome erhalten Kinder und Jugendliche von 3 bis 15 Jahren ½ –1 Tablette 1-3mal täglich (entsprechend 1–6 mg Biperidenhydrochlorid/Tag).

#### *Ältere Patienten*

Eine vorsichtige Dosierung ist erforderlich! Es sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden und dann, je nach Ansprechen des Patienten, die Dosis langsam gesteigert werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor. Deshalb ist eine vorsichtige Dosierung erforderlich. Es sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden und dann, je nach Ansprechen des Patienten, die Dosis langsam gesteigert werden.

#### Hinweis

Für Fälle, bei denen ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist, steht eine Injektionslösung zur Verfügung.

#### Art der Anwendung

Die Tagesdosis sollte auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt und gleichmäßig über den Tag verteilt eingenommen werden.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden und sind mit ausreichend Flüssigkeit vorzugsweise während oder nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt lassen sich durch die Einnahme unmittelbar nach den Mahlzeiten vermindern.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Verlauf der Erkrankung und kann von einer kurzfristigen Gabe bis zur Dauermedikation reichen.

Das Absetzen einer Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte nicht abrupt, sondern schrittweise erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Akineton darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Biperidenhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unbehandeltem Engwinkelglaukom
- mechanischen Stenosen im Magen-Darm-Trakt
- Megakolon
- Ileus

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zentralwirksame Anticholinergika wie Biperiden können zu einer erhöhten zerebralen Anfallsbereitschaft führen. Bei Patienten mit erhöhter Krampfbereitschaft ist Akineton vorsichtig zu dosieren (siehe Abschnitt 4.8).

Beim Auftreten von Harnverhalten sollte der Patient jeweils vor der Anwendung von Biperiden die Blase entleeren.

Vereinzelt kann Biperiden, insbesondere bei Patienten mit Prostatahypertrophie, zu Miktionsbeschwerden, seltener zu Harnverhaltung führen.

Der Augeninnendruck sollte regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist auch bei bestehenden Glaukomen geboten.

Akineton darf bei Patienten mit Myasthenia gravis nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die unter Erkrankungen leiden, die zu Tachykardien führen können ist Akineton mit Vorsicht anzuwenden.

Tritt eine ausgeprägte Mundtrockenheit auf, lässt sich diese durch häufiges Trinken kleiner Flüssigkeitsmengen oder durch Kauen von zuckerfreiem Kaugummi bessern.

#### Vorsichtsmaßnahmen bei bestimmten Patientengruppen

Bei älteren Patienten, insbesondere solchen mit hirnorganischer Symptomatik, ist eine vorsichtige Dosierung erforderlich.

Ältere Patienten, insbesondere solche mit hirnorganischen Veränderungen vaskulärer oder degenerativer Art, weisen häufig schon gegenüber therapeutischen Dosen des Wirkstoffes eine erhöhte Empfindlichkeit auf.

Die Erfahrungen mit Biperiden bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren sind begrenzt und erstrecken sich in erster Linie auf die zeitlich befristete Anwendung bei medikamentös ausgelösten Dystonien (z.B. durch Neuroleptika oder Metoclopramid und analoge Verbindungen), die als Nebenwirkungen oder Intoxikationssymptome auftreten können.

Patienten in der Schwangerschaft und Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6.

Durch die Einnahme von Biperiden können Gedächtnisstörungen hervorgerufen werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Besondere Hinweise

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Akineton nicht einnehmen.

Missbrauch und Abhängigkeitsentwicklung von Biperiden sind wegen der gelegentlich beobachteten stimmungsaufhellenden und euphorisierenden Wirkung vereinzelt berichtet worden.

Außer beim Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen ist abruptes Absetzen wegen der Gefahr überschießender Gegenregulationen zu vermeiden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Kombination mit anderen anticholinerg wirksamen Arzneimitteln, z.B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiparkinsonmitteln und Spasmolytika, kann zu einer Verstärkung der zentralen und peripheren Nebenwirkungen führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Chinidin kann es zur Verstärkung der anticholinergen Herz-Kreislauf-Wirkungen (insbesondere AV-Überleitung) kommen.

Levodopa und gleichzeitige Anwendung von Akineton können Dyskinesien verstärken. Generalisierte choreiforme Bewegungsstörungen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Biperiden und Levodopa/Carbidopa-Arzneimitteln bei Patienten mit Morbus Parkinson beobachtet.

Durch Neuroleptika ausgelöste tardive Dyskinesien können durch Akineton verstärkt werden. Gelegentlich sind Parkinson-Symptome bei bestehenden Spätdyskinesien so gravierend, dass eine anticholinerge Therapie notwendig wird.

Unter Behandlung mit Akineton kann eine Verstärkung der Alkoholwirkungen auftreten (Alkohol meiden).

Die Wirkung von Metoclopramid und wirkungsähnlichen Verbindungen auf den Magen-Darm-Trakt wird durch Anticholinergika wie Akineton antagonisiert.

Anticholinergika können die zentralnervösen Nebenwirkungen von Pethidin verstärken.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Akineton soll während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden, weil keine Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vorliegen.

##### Stillzeit

Anticholinergika können die Milchbildung hemmen. Aufgrund der chemischen Struktur des Wirkstoffes ist anzunehmen, dass Biperiden in die Muttermilch übergeht. Daher wird Abstillen empfohlen.

##### Fertilität

Zur Auswirkung von Akineton auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel kann aufgrund der zentralnervösen und peripheren Nebenwirkungen wie z.B. Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit – unabhängig von der durch das zu behandelnde Grundleiden gegebenen Einschränkung – zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von elektrischen oder motorgetriebenen Werkzeugen und Maschinen weiter beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln, Anticholinergika und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **4.8.a Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Nebenwirkungen treten besonders zu Beginn der Behandlung und bei zu rascher Dosissteigerung auf. Eine zentral erregende Wirkung ist häufig bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen und kann zu einer Dosisverminderung zwingen.

##### **4.8.b Strukturierte Liste der Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Parotitis.

##### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

##### Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Bei höheren Dosen Unruhe, Agitiertheit, Angst, Verwirrtheit, delirante Syndrome, Halluzinationen, Schlaflosigkeit.

Sehr selten: Nervosität, Euphorie.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Müdigkeit, Schwindelgefühl und Gedächtnisstörungen.

Sehr selten: Kopfschmerzen, Dyskinesien, Ataxie und Sprachstörungen. Erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft und Konvulsionen.

#### Augenerkrankungen

Sehr selten: Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Lichtempfindlichkeit. Das Auftreten eines Engwinkelglaukoms ist möglich (Augeninnendruck kontrollieren).

#### Herzerkrankungen

Selten: Tachykardie.

Sehr selten: Bradykardie.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Mundtrockenheit, Magenbeschwerden, Übelkeit.

Sehr selten: Obstipation.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Verminderung der Schweißabsonderung, allergische Hautausschläge.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Muskelzuckungen.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Miktionsstörungen, insbesondere bei Patienten mit Prostataadenom (Dosisreduktion), seltener Harnverhaltung.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Benommenheit.

### **4.8.c Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Über eine vorübergehende Reduktion des REM-Schlafes (Schlafstadium mit schnellen Augenbewegungen), charakterisiert durch eine Zunahme der Zeit bis zur Erreichung dieses Stadiums und einer prozentualen Abnahme dieses Stadiums am Gesamtschlaf, wurde berichtet.

### **4.8.d Kinder und Jugendliche**

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist ähnlich dem bei Erwachsenen.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

#### Symptome einer Überdosierung

Das Vergiftungsbild gleicht im Prinzip dem einer Atropinvergiftung mit peripheren anticholinergen Symptomen (weite, träge Pupillen; Trockenheit der Schleimhäute; Gesichtsrötung; Herzfrequenzanstieg; Darm- und Blasenatonie; erhöhte Temperatur) und zentralnervösen Störungen (wie Erregung, Delir, Verwirrtheit, Bewusstseinstörung und/oder Halluzinationen). Bei massiven Vergiftungen besteht das Risiko eines Kreislaufversagens und einer zentralen Atemlähmung.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Als Antidote empfehlen sich Acetylcholinesterasehemmer, besonders das liquorgängige Physostigmin, das auch die zentral ausgelöste Symptomatik beeinflusst (und/oder Physostigminsalicylat bei positivem Physostigmintest). Bei Bedarf sind, den Beschwerden entsprechend, Unterstützung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktion (Sauerstoff-Beatmung), Wärmeabfuhr bei Fieber und das Anlegen eines Blasenkatheters vorzunehmen.

Des Weiteren können bei Bedarf eine Magenspülung oder Maßnahmen vorgenommen werden, die die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt vermindern.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Anticholinergika, Biperiden,  
ATC-Code: N04AA02.

Biperiden ist ein vorwiegend zentral wirkendes Anticholinergikum. Es besitzt eine periphere Wirkung, die im Vergleich zu Atropin gering ist. Biperiden bindet kompetitiv an periphere und zentrale Muskarin-Rezeptoren (vornehmlich  $M_1$ ).

Tierexperimentell beeinflusst Biperiden parkinsonähnliche Zustände (Tremor, Rigor), die durch zentral wirksame Cholinergika hervorgerufen werden.

Akineton beeinflusst daher Zustandsbilder, die mit cholinergischer Hyperaktivität im ZNS einhergehen: beispielsweise das Parkinsonsyndrom als striäres Dopamin-Mangel-Syndrom infolge neuronaler Degeneration wie auch entsprechende, durch Neuroleptika ausgelöste Symptome, die ebenfalls auf eine Störung der dopaminergen Neurotransmission in den Basalganglien zurückgeführt werden. Hierdurch wird dort das Gleichgewicht dopaminerger und cholinergischer Funktionen beeinträchtigt. Die relative cholinerge Überfunktion kann therapeutisch durch Anticholinergika wie Akineton gedämpft werden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

Biperidenhydrochlorid wird nach Einnahme von 4 mg mit einer Verzögerung von 27 Minuten schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 4-7 ng/ml wird nach 1-2 Stunden erreicht.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Biperidenhydrochlorid liegt bei etwa 30%.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Biperiden beträgt etwa 95%. Ein scheinbares Verteilungsvolumen von  $24 \pm 4,1$  l/kg wurde für Biperiden bestimmt. Biperiden ist gut gewebebegängig mit einer Halbwertszeit der Gewebeverteilung von 0,6 Stunden und einem Verhältnis von Gesamtverteilungsvolumen zu zentralem Verteilungsvolumen von 9,6.

Angaben über eine Plazenta-Passage von Biperiden liegen nicht vor.

Biotransformation

Biperiden wird nahezu vollständig metabolisiert, unverändertes Biperiden wurde im Urin nicht nachgewiesen. Der Hauptmetabolit des Biperiden entsteht durch Hydroxylierung am Bicycloheptanring (60%), daneben findet z.T. zusätzlich eine Hydroxylierung am Piperidinring (40%) statt.

Die zahlreichen Metabolite (als Hydroxylierungsprodukte und deren Konjugate) werden etwa je zur Hälfte über Harn und Faeces ausgeschieden.

Elimination

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit nach einmaliger oraler Gabe von Biperidenhydrochlorid an junge, gesunde Probanden liegt bei 11-24 Stunden, die Plasmaclearance bei

146 l/kg. Im Steady-State wurde eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von  $25 \pm 9$  Stunden gemessen.

### **Ältere Patienten:**

#### Bioverfügbarkeit

Da Lebergewicht, Blutfluss und Leberenzymaktivität im Alter abnehmen können, ist bei älteren Patienten von einer geringeren Metabolisierungsrate von Biperiden in der Leber und damit von einer im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöhten Bioverfügbarkeit auszugehen. In einer vergleichenden Studie wiesen ältere Patienten 3-5fach höhere AUC-Werte und 2fach längere Eliminationshalbwertszeiten auf als jüngere Probanden.

#### Elimination

Für ältere Patienten wurde nach einmaliger oraler Gabe eine terminale Eliminationshalbwertszeit von  $30 \pm 6$  Stunden bestimmt. Die Eliminationshalbwertszeit im Steady-State lag bei  $39 \pm 12$  Stunden.

Pharmakokinetische Daten für Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sind nicht bekannt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden ergaben keine Hinweise auf Organtoxizität.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vivo und In-vitro-Untersuchungen mit Biperiden ergaben keine Anhaltspunkte für eine mutagene oder klastogene Wirkung. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Biperiden liegen nicht vor.

#### Reproduktionstoxizität

Biperiden ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften am Tier geprüft worden. Es liegen keine Untersuchungen über Effekte auf die Fertilität, die Fetal- und Postnatalentwicklung vor. Embryotoxizitätsstudien haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential oder andere embryotoxische Eigenschaften im therapeutischen Dosisbereich ergeben.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen über die Sicherheit einer Anwendung während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Kartoffelstärke  
Lactose-Monohydrat  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Copovidon  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC//Al-Blisterpackung

Packungsgrößen:

Packungen mit 30, 60 und 100 Tabletten.

Klinikpackung mit 200 (5x40) Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Desma GmbH

Peter-Sander-Str. 41b

55252 Mainz-Kastel

Deutschland

Telefon: +49 (0) 6134 21079 0

Fax: +49 (0) 6134 21079 24

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

91577.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

**05. Juni 2014**

## **10. STAND DER INFORMATION**

**Juli 2014**

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig