

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Biperiden-neuraxpharm 2 mg
Tabletten

Biperiden-neuraxpharm 4 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Biperidenhydrochlorid

Biperiden-neuraxpharm 2 mg:

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Biperiden-neuraxpharm 4 mg:

1 Tablette enthält 4 mg Biperidenhydrochlorid, entsprechend 3,6 mg Biperiden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Biperiden-neuraxpharm 2 mg:

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

Biperiden-neuraxpharm 4 mg:

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zusätzlich für Biperiden-neuraxpharm 4 mg

- Andere extrapyramidale Bewegungsstörungen wie generalisierte und segmentale Dystonien, Meige-Syndrom, Blepharospasmus, Torticollis spasmodicus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diese Arzneimittel müssen 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

Parkinson-Syndrom

Initial 2-mal 1 mg Biperidenhydrochlorid (entsprechend 2 mg Biperidenhydrochlorid/Tag) über den Tag verteilt.

Die Dosis kann täglich um 2 mg erhöht werden.

Als Erhaltungsdosis werden 3- bis 4-mal täglich 1 - 4 mg Biperidenhydrochlorid (entsprechend 3 - 16 mg/Tag) eingenommen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 16 mg Biperidenhydrochlorid.

Medikamentös bedingte extrapyramidale Symptome

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

Nur für Biperiden-neuraxpharm 4 mg

Die Einstellung auf die anticholinerge Therapie *anderer extrapyramidaler Bewegungsstörungen* erfolgt langsam, durch wöchentliche Steigerung der Ausgangsdosis von 2 mg bis zur tolerierten Erhaltungsdosis, die auch die bei anderen Indikationen üblichen Höchstmengen um ein Mehrfaches übersteigen kann.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung medikamentös bedingter extrapyramidaler Symptome erhalten Kinder und Jugendliche von 3 bis 15 Jahren 1 - 2 mg Biperidenhydrochlorid 1- bis 3-mal 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 sind viertelbar 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

Biperiden-neuraxpharm darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 Biperiden-neuraxpharm 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.

Biperiden-neuraxpharm darf bei Patienten mit Myasthenia gravis nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die unter Erkrankungen leiden, die zu Tachykardien führen können ist Biperiden-neuraxpharm 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 hirnnorganischer Symptomatik, ist eine vorsichtige Dosierung erforderlich.

Ältere Patienten, insbesondere solche mit hirnnorganischen 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

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Biperiden-neuraxpharm Tabletten 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 Biperiden 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 Biperiden verstärkt werden. Gelegentlich sind Parkinson-Symptome bei bestehenden Spätdyskinesien so gravierend, dass eine anticholinerge Therapie notwendig wird.

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

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

Anticholinergika können die zentralnervösen Nebenwirkungen von Pethidin verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Biperiden 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

Diese Arzneimittel können 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 Tabellarische 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 $< 1/1.000$)

Text Fachinformation Biperiden-neuraxpharm 2 mg / - 4 mg (Tabletten)

Version:

Stand: 03/2015

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Nicht bekannt:	Parotitis
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Sehr selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Selten:	Bei höheren Dosen Unruhe, Agitiertheit, Angst, Verwirrtheit, delirante Syndrome, Halluzinationen, Schlaflosigkeit
Sehr selten:	Nervosität, Euphorie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Selten:	Müdigkeit, Schwindelgefühl und Gedächtnisstörungen
Sehr selten:	Kopfschmerzen, Dyskinesien, Ataxie und Sprachstörungen. Erhöhte zerebrale Anfallsbereitschaft und Konvulsionen
<i>Augenerkrankungen</i>	
Sehr selten:	Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Lichtempfindlichkeit. Das Auftreten eines Engwinkelglaukoms ist möglich (Augeninnendruck kontrollieren)
<i>Herzerkrankungen</i>	
Selten:	Tachykardie
Sehr selten:	Bradykardie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Selten:	Mundtrockenheit, Magenbeschwerden, Übelkeit
Sehr selten:	Obstipation
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr selten:	Verminderung der Schweißabsonderung, allergische Hautausschläge
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Selten:	Muskelzuckungen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Sehr selten:	Miktionsstörungen, insbesondere bei Patienten mit Prostataadenom (Dosisreduktion), seltener Harnverhaltung
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
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: 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: Anticholinergikum, Antiparkinsonmittel.

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 M₁).

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

Biperiden 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 Biperiden 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 gewebebegänglich 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 ± 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 - 5-fach höhere AUC-Werte und 2-fach längere Eliminationshalbwertszeiten auf als jüngere Probanden.

Elimination

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

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC- und Aluminiumfolie

OP mit 30 Tabletten

OP mit 60 Tabletten

OP mit 100 Tabletten

OP mit 200 Tabletten

Klinikpackungen mit 300 (5 x 60) und 1000 (10 x 100) Tabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm

Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 23

40764 Langenfeld

Tel. 02173/1060-0

Fax 02173/1060-333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Biperiden-neuraxpharm 2 mg: 10178.00.01

Biperiden-neuraxpharm 4 mg: 6525719.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

03/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig