

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Mendilex 2 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2 mg biperidenklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 65,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

\* Tableta

Mendilex tablete su okrugle, bijele bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Svi oblici parkinsonizma.
- Ekstrapiramidalni simptomi prouzročeni lijekovima: fenomeni motorne podražljivosti, pseudoparkinsonizam, akinezija, rigiditet, akatizija, akutna distonija.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje biperidena je individualno.

Liječenje treba započeti najnižom dozom koja se potom postupno povisuje do željene doze.

##### *Odrasli*

##### Parkinsonov sindrom

Liječenje započeti dozom od 1 mg ( $\frac{1}{2}$  tablete) dva puta na dan. Doza se postupno povećava do doze održavanja koja se kreće od 1-4 mg ( $\frac{1}{2}$  -2 tablete) tri do četiri puta na dan, što odgovara dnevnoj dozi od 3-16 mg. Dnevno povećanje doze ne bi smjelo biti veće od 2 mg. Najveća dnevna doza biperidenklorida je 16 mg (8 tableta dnevno).

##### Ekstrapiramidalni simptomi prouzročeni lijekovima

Ovisno o težini ekstrapiramidalnih simptoma prouzročениh lijekovima, uz terapiju neurolepticima primjenjuje se 1-2 mg ( $\frac{1}{2}$  -1 tableta) 2-3 puta dnevno, što odgovara dnevnoj dozi biperidenklorida od 2-6 mg.

##### *Djeca*

Za liječenje ekstrapiramidalnih simptoma prouzročениh lijekovima u djece u dobi od 3 do 15 godina primjenjuje se 1-2 mg ( $\frac{1}{2}$ -1 tableta) 1-3 puta dnevno, što odgovara dnevnoj dozi biperidenklorida od 1-6 mg.

### *Stariji*

Potreban je oprez prilikom doziranja lijeka starijim osobama. Liječenje treba započeti najnižom dozom. Dozu potom polagano povisivati ovisno o terapijskom učinku (vidjeti također dio 5.2).

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega/jetre*

Nema farmakokinetičkih podataka o primjeni biperidenklorida u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega niti u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Stoga se preporučuje oprez prilikom primjene lijeka u ovih bolesnika.

### Način primjene

Tablete su namijenjene za primjenu kroz usta.

Ukupnu dnevnu dozu treba rasporediti ravnomjerno tijekom dana, u više pojedinačnih doza. Tablete se trebaju uzimati s dovoljnom količinom tekućine, po mogućnosti tijekom ili nakon jela.

Nuspojave povezane s probavnim sustavom mogu se ublažiti uzimanjem lijeka neposredno nakon jela. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovisi o vrsti i tijeku bolesti, a kreće se od kratkotrajnog davanja do trajnog liječenja. Liječenje se ne smije naglo prekinuti, već se mora provoditi postepeno (vidjeti dio 4.4).

## **4.3. Kontraindikacije**

Biperiden se ne smije propisivati bolesnicima s ovim stanjima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- neliječeni glaukom zatvorenog kuta,
- mehaničke stenozе u probavnom sustavu,
- megakolon,
- ileus.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Nuspojave se češće javljaju na početku liječenja, odnosno pri prebrzom povećavanju doze. Osim u slučaju po život opasnih komplikacija, liječenje se ne smije naglo prekinuti zbog opasnosti od prekomjerne proturegulacije.

Antikolinergici s djelovanjem na središnji živčani sustav, kao što je biperiden, mogu povećati sklonost konvulzijama. Stoga je potreban oprez prilikom primjene biperidena u osoba s povećanom sklonošću konvulzijama.

U pojedinačnim slučajevima, pogotovo u bolesnika s hipertrofijom prostate, biperiden može prouzročiti smetnje mokrenja, a rjeđe i zastoj mokraćce. Bolesnici sa smetnjama mokrenja trebali bi isprazniti mokraćni mjehur prije uzimanja biperidena.

U bolesnika koji boluju od mijastenije gravis, biperiden se smije primjenjivati samo uz poseban oprez.

Oprez je potreban i kod primjene biperidena u bolesnika koji boluju od bolesti praćenih tahikardijom.

Pretjerana suhoća usta može se ublažiti čestim pijenjem manjih količina tekućine ili žvakanjem guma za žvakanje bez šećera.

Potrebno je redovito kontrolirati očni tlak (vidjeti dio 4.8). Oprez je potreban u osoba koje boluju od glaukoma.

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi zlouporabe biperidenklorida i razvoja ovisnosti, s obzirom na moguće podizanje raspoloženja i euforične učinke uočene u nekih bolesnika.

#### *Primjena u posebnim skupinama bolesnika*

Potreban je oprez prilikom doziranja lijeka starijim osobama. Stariji su bolesnici, pogotovo oni s organskim oštećenjem mozga vaskularne ili degenerativne prirode, često povećano osjetljivi i na terapijske doze lijeka.

Klinička iskustva s primjenom biperidena u djece i adolescenata do 18 godina starosti su vrlo ograničena i uglavnom se odnose na kratkotrajnu primjenu kod distonija prouzročenih lijekovima (npr. zbog uzimanja neuroleptika ili metoklopramida i sličnih lijekova) koje se očituju kao nuspojave ili simptomi intoksikacije.

Mendilex sadrži laktozu .

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pri istodobnoj primjeni biperidena s drugim antikolinergičkim lijekovima, kao što su psihofarmaci, antihistaminici, antiparkinsonici i spazmolitici, mogu se pojačati nuspojave povezane sa središnjim i perifernim živčanim sustavom.

Ako se biperiden daje zajedno s kinidinom, mogu se pojačati antikolinergički kardiovaskularni učinci (pogotovo učinak na AV-provođenje).

Istodobna primjena s levodopom može pogoršati diskinezije. Generalizirani koreiformni pokreti opisani su pri istodobnoj primjeni biperidena i pripravaka levodope/karbidope u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Biperiden može pojačati tardivne diskinezije prouzrokovane neurolepticima. Katkada su simptomi parkinsonizma pri postojećim tardivnim diskinezijama toliko snažni da zahtijevaju trajno antikolinergičko liječenje.

Zbog učinka na središnji živčani sustav, biperiden može pojačati djelovanje alkohola (potrebno je izbjegavati alkohol).

Antikolinergici poput biperidena antagoniziraju djelovanje metoklopramida i sličnih lijekova na probavni sustav.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Biperiden se tijekom trudnoće smije primjenjivati isključivo nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika jer nema podataka o iskustvima primjene biperidena u trudnica.

##### Dojenje

Antikolinergici mogu inhibirati laktaciju. Temeljem kemijske strukture djelatne tvari može se pretpostaviti da se biperiden izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se preporučuje prekid dojenja.

##### Plodnost

Nema podataka o eventualnim učincima biperidena na plodnost.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zbog nuspojave povezanih sa središnjim i perifernim živčanim sustavom, kao što su umor, omaglica i pospanost, lijek može čak i pri pravilnoj uporabi utjecati na psihofizičke reakcije i, neovisno o osnovnoj bolesti, smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, odnosno sposobnost rada bez sigurnog oslonca.

Taj je utjecaj osobito snažan pri istodobnom uzimanju biperidena s drugim lijekovima koji utječu na

središnji živčani sustav, s antikolinergicima, a posebice s alkoholom. Zbog toga bolesnike koji namjeravaju voziti ili upravljati strojevima treba upozoriti na mogućnost takvih nuspojava.

#### 4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $> 1/10\ 000$ ), ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave se mogu pojaviti osobito na početku liječenja te ako se doza povisuje prebrzo. Zbog nepoznate veličine populacije koja je bila izložena lijeku, postotak učestalosti spontano prijavljenih nuspojava ne može se točno utvrditi.

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Parotitis
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko	Kada se lijek primjenjuje u većim dozama: uzbuđenost, agitacija, strah, konfuzno stanje, delirij, halucinacije, nesаница. Učinci ekscitacije središnjeg živčanog sustava često se opažaju u bolesnika sa simptomima cerebralne deficijencije i mogu zahtijevati smanjenje doze. Prijavljeni su slučajevi prolaznog skraćanja REM faze (faze sna s brzim pokretima očiju), karakterizirani produljenjem vremena potrebnog za postizanje REM faze i smanjenjem postotka udjela te faze u ukupnom trajanju sna.
	Vrlo rijetko	Nervoza Euforija
Poremećaji živčanog sustava	Rijetko	Umor Omaglica Poremećaj pamćenja
	Vrlo rijetko	Glavobolja, diskinezija, ataksija i poremećaj govora, povećana sklonost cerebralnim napadajima i konvulzijama.
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Poremećaj akomodacije, midrijaza i fotoosjetljivost. Može se pojaviti glaukom zatvorenog kuta (potrebne su kontrole intraokularnog tlaka).
Srčani poremećaji	Rijetko	Tahikardija
	Vrlo rijetko	Bradikardija. Pad krvnog tlaka može se pojaviti nakon parenteralne primjene.
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko	Suhoća usta mučnina želučani poremećaj
	Vrlo rijetko	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Smanjeno znojenje Alergijski osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko	Trzanje mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Poremećaji mokrenja, osobito u bolesnika s adenomom prostate (potrebno je smanjenje doze), rjeđe: retencija urina.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetko	Omamljenost.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Simptomi predoziranja slični su trovanju atropinom, a očituju se kao periferni antikolinergički simptomi (raširene i trome zjenice, suhe sluznice, crvenilo lica, ubrzana srčana frekvencija, atonija crijeva i mokraćnog mjehura, povišena temperatura, pogotovo u djece) i smetnje središnjeg živčanog sustava (uzbuđenost, delirij, konfuzija, poremećaj svijesti i/ili halucinacije). Kod teških trovanja postoji opasnost od cirkulacijskog kolapsa i paralize centra za disanje.

### Liječenje

Kao antidoti preporučuju se inhibitori acetilkolinesteraze, osobito fizostigmin koji dobro prodire u likvor i djeluje na središnje simptome (ako je fizostigminski test pozitivan, može se dati fizostigminsalicilat). Prema potrebi treba poduprijeti kardiovaskularnu i respiracijsku funkciju (dodatak kisika), te snižavati povišenu temperaturu i uvesti mokraćni kateter.

Prema potrebi može se provesti ispiranje želuca ili mjere koje smanjuju apsorpciju lijeka iz probavnog sustava.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici; antikolinergici.

ATK oznaka: N04AA02

Biperiden je antikolinergik s djelovanjem pretežno na središnji živčani sustav. Ima i perifernih učinaka, ali su oni slabiji od učinaka atropina. Biperiden se kompetitivno veže na periferne i središnje muskarinske receptore (pretežno  $M_1$ ).

U pokusima kod životinja biperiden neutralizira stanja slična parkinsonizmu (tremor, rigor) prouzročena primjenom kolinergika s učinkom na središnji živčani sustav.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Biperidenklorid se nakon primjene 4 mg brzo apsorbira s odgodom od 27 minuta. Maksimalna koncentracija u plazmi od 4-7 ng/ml postiže se nakon 1-2h.

Bioraspoloživost oralno primijenjenog biperidenklorida iznosi oko 30%.

#### Distribucija

U cirkulaciji se oko 95% biperidena veže na proteine plazme. Pravidni volumen distribucije biperidena iznosi  $24 \pm 4,1$  L/kg. Utvrđeno je da biperiden vrlo lako prelazi u tkiva uz poluvrijeme distribucije od 0,6 sati, a omjer između ukupnog i središnjeg volumena distribucije je 9,6.

Nema podataka o prolasku biperidena kroz placentarnu barijeru.

#### Biotransformacija

Biperiden se u organizmu gotovo u potpunosti metabolizira – nije utvrđeno postojanje nepromijenjenog biperidena u urinu. Glavni metabolički put biperidena temelji se na hidroksilaciji bicikloheptanskog prstena (60%), a ostatak (40%) na hidroksilaciji piperidinskog prstena.

### Eliminacija

Metaboliti biperidena (produkti hidroksilacije i njihovi konjugati) izlučuju se urinom i stolicom. Terminalno poluvrijeme eliminacije biperidena iz plazme nakon jednokratne oralne primjene u mladih, zdravih dobrovoljaca iznosi oko 11-24 sata. Klirens plazme iznosi 146 L/h. Poluvrijeme eliminacije u stanju dinamičke ravnoteže iznosilo je  $25 \pm 9$  h.

### *Stariji bolesnici*

Pretpostavlja se da je smanjen metabolizam biperidena u starijih bolesnika razlog njegove usporene eliminacije i povećane bioraspodivnosti u odnosu na mlađe osobe. Rezultati usporedne farmakokinetičke studije pokazali su u starijih 3-5 puta veću površinu ispod krivulje (AUC) i dvaput dulje poluvrijeme eliminacije.

U starijih bolesnika je nakon jednokratne oralne primjene utvrđeno terminalno poluvrijeme eliminacije od  $30 \pm 6$  h. Poluvrijeme eliminacije u stanju dinamičke ravnoteže iznosilo je  $39 \pm 12$  h.

Farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre/bubrega nisu poznati.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### *a) Akutna toksičnost*

Vidjeti dio 4.9.

#### *b) Kronična toksičnost*

U ispitivanjima kronične toksičnosti u štakora i pasa nisu zabilježeni nikakvi toksični učinci.

#### *c) Karcinogeni i mutageni potencijal*

*In vivo* i *in vitro* ispitivanja biperidena nisu ukazala na mutagene ili klastogene učinke. Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenog djelovanja biperidena u životinja.

#### *d) Reproductivna toksičnost*

Ispitivanja reproductivne toksičnosti biperidena u životinja nisu dostatna. Nisu provedena ispitivanja učinka na plodnost, fetalni i postnatalni razvoj. Ispitivanja embriotoksičnosti nisu ukazala na teratogeni potencijal ili druga embriotoksična svojstva u terapijskim dozama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

magnezijev stearat  
laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

50 (5x10) tableta u blisteru (PVC//Al), u kutiji.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-610336613

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. lipnja 2017.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2018.