



AKINETON®
(cloridrato de biperideno)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Comprimido
2 mg

AKINETON®

cloridrato de biperideno

APRESENTAÇÕES

AKINETON® (cloridrato de biperideno) 2 mg comprimido: Embalagem contendo 80 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de AKINETON® (cloridrato de biperideno) 2 mg contém:

cloridrato de biperideno 2 mg

(equivalente a 1,8 mg de biperideno base)

Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose, povidona e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AKINETON® (cloridrato de biperideno) está destinado ao tratamento da síndrome parkinsoniana, especialmente para controlar sintomas de rigidez e tremor; sintomas extrapiramidais como distonias agudas, acatisia e síndromes parkinsonianas induzidas por neurolépticos e outros fármacos similares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quarenta e dois pacientes com esquizofrenia (sete abandonaram o estudo) de três centros de pesquisa foram incluídos no estudo para tratamento da síndrome extrapiramidal (EPS) em uma avaliação duplo cega: 18 pacientes (11 homens e 7 mulheres) com amantadina e 17 pacientes (8 homens e 9 mulheres) com biperideno foram usados no tratamento da EPS induzida pelo uso de haloperidol. Eficácia do tratamento e possíveis efeitos adversos foram avaliados por escalas clínicas: EPS para intensidade, BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) para quantificar sintomas psicóticos, FSUCL (Fischers Somatische Symptome oder Unerwünschte Effekte Check List) para avaliar sintomas adversos e KUSTA para avaliar o humor dos pacientes. Todos os pacientes estavam em tratamento com haloperidol e levomepromazina e o respectivo medicamento antiparkinsoniano por 14 dias.

Os estudos não apresentaram diferença significativa entre os grupos de tratamento, portanto, o efeito do biperideno e da amantadina no tratamento da EPS apresentou similaridade.

Os efeitos do biperideno e da amantadina foram comparados na síndrome extrapiramidal (EPS) e na discinesia tardia (TD) induzidas pelo uso de neuroléptico. Trinta e dois pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia foram incluídos, mas vinte e seis concluíram o estudo. Amantadina e biperideno mostraram ter eficácia similar no manejo de EPS e TD induzidas por uso de neuroléptico.

Referências Bibliográficas

König P, Chwatal K, Havelec L, Riedl F, Schubert H, Schultes H. “Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders”. *Neuropsychobiology*. 1996;33(2):80-4.

Silver H, Geraisy N, Schwartz M. “No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian and tardive dyskinesia type involuntary movements: a double-blind crossover, placebocontrolled study in medicated chronic schizophrenic patients”. *J Clin Psychiatry*. 1995 Apr;56(4):167-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) contém como princípio ativo o biperideno, um agente anticolinérgico predominantemente central. O biperideno é indicado para tratamento do Parkinsonismo e das reações adversas extrapiramidais induzidas pelos neurolépticos e outras drogas que bloqueiam receptores de dopamina nos gânglios da base e também criam uma deficiência funcional de dopamina. Mudanças bioquímicas degenerativas do Parkinsonismo causam um déficit de dopamina no núcleo estriado, o que resulta num desequilíbrio funcional entre a transmissão colinérgica e dopaminérgica. O biperideno bloqueia principalmente a transmissão dos impulsos colinérgicos centrais pela reversão da ligação aos receptores de acetilcolina. Sintomas como hipersalivação ou aumento da sudorese podem ser minimizados com biperideno. Também é recomendado como adjuvante na terapia com levodopa ou medicamentos similares, o qual possui um aumento no efeito sobre a acinesia dos pacientes com Parkinsonismo.

Farmacodinâmica:

O biperideno é um agente anticolinérgico com efeito marcante no sistema nervoso central. Seus efeitos anticolinérgicos são relativamente pequenos quando comparados aos da atropina. O biperideno se une de maneira competitiva aos receptores muscarínicos (preferencialmente M1, o principal tipo de receptor muscarínico no cérebro) periféricos e centrais. Nos estudos experimentais em animais, o biperideno modificou os estados parkinsonianos (tremores, rigidez) provocados por colinérgicos de ação central.

Farmacocinética:

Após a administração oral, o cloridrato de biperideno (4 mg correspondem a 3,59 mg de biperideno) é rapidamente absorvido depois de um período de latência de 30 minutos e meia vida de 20 min. O pico

de concentração plasmática máxima de 4 ng/mL é atingido 1,5 h mais tarde. O volume aparente de distribuição é de $24 \pm 4,1$ L/kg. A depuração plasmática oral é por volta de 146 L/h. A biodisponibilidade é em torno de 33% e a meia-vida de eliminação é de 21 horas.

O tempo médio estimado para o início da ação terapêutica ocorre após um intervalo de tempo de uma hora e meia e o pico das concentrações plasmáticas é alcançado após cerca de 1,5 hora.

A meia-vida terminal de eliminação plasmática, após a administração oral de dose única de 4 mg de cloridrato de biperideno, é de cerca de 11 a 21 horas em pacientes jovens saudáveis e de 24 a 37 horas em pacientes idosos. Em estado de equilíbrio (2 mg de cloridrato de biperideno duas vezes ao dia durante 6 dias) as meias-vidas foram de 16 a 33 horas entre os jovens testados e de 26 a 41 horas entre os idosos. Pacientes idosos apresentaram uma maior biodisponibilidade (área sob a curva - ASC) do que pacientes jovens. A depuração plasmática foi de $11,6 \pm 0,8$ mL/min/kg.

A meia-vida terminal dura por volta de 24 horas após a administração do AKINETON® (cloridrato de biperideno). A biodisponibilidade é a mesma para ambas as formas orais. O biperideno se liga amplamente às proteínas plasmáticas. Além da albumina, a glicoproteína ácida α -1 também é um ligante em potencial. A extensão da ligação, que é independente da concentração para alcançar níveis terapêuticos, é de aproximadamente 95% nos caucasianos e de aproximadamente 90% nos japoneses. Não se sabe o fator que causa essa diferença. O biperideno se liga às proteínas plasmáticas em 94% nas mulheres e em 93% nos homens. O biperideno sofre metabolização quase completa; não se detecta biperideno inalterado na urina. O metabólito principal do biperideno é originado da hidroxilação pelo anel biciclo-heptano (60%); além disso, ocorre uma hidroxilação pelo anel de piperidina (40%). Os numerosos metabólitos (produtos de hidroxilação e conjugados) são excretados, em partes iguais, pela urina e pelas fezes.

Não se dispõe de dados sobre a farmacocinética entre pacientes com alterações das funções hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AKINETON® (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de biperideno ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

AKINETON® (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes portadores de glaucoma de ângulo estreito, pacientes portadores de estenose ou obstrução mecânica do trato gastrointestinal, e pacientes com megacólon.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. AKINETON® (cloridrato de biperideno) é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) deve ser administrado com cautela em pacientes com prostatismo, epilepsia ou arritmia cardíaca.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Durante o tratamento com AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) combinado com outro medicamento de ação central, anticolinérgicos ou álcool, o paciente não deve executar tarefas que exijam atenção ou dirigir veículos e operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção poderão estar prejudicadas.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em crianças: estudos sobre o uso de AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) em crianças são limitados e restringem-se, basicamente, a tratamentos de duração limitada de distonias de causa iatrogênica (ex. neurolépticos, metoclopramida ou compostos análogos), que podem se manifestar como reações adversas ou sintomas de intoxicação.

Uso em idosos: maior atenção deve ser dispensada aos pacientes com idade avançada, sobretudo, se apresentam sintomas de doenças orgânicas cerebrais e com aumento na susceptibilidade a convulsão cerebral. Pacientes idosos são mais suscetíveis a medicação anticolinérgica.

Gravidez: não se sabe se o biperideno pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) deve ser administrado quando estritamente necessário.

Lactação: não se sabe se o biperideno é excretado no leite materno. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite materno, deve-se ter cautela ao administrar AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) a lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento:

A administração simultânea de AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) com outras drogas de efeito anticolinérgico (ex. triexifenidil e amantadina) pode potencializar os efeitos colaterais ao nível do sistema nervoso central e periférico. A síndrome anticolinérgica central pode ocorrer quando agentes anticolinérgicos, como cloridrato de biperideno, são administrados concomitantemente com drogas que tem ação anticolinérgica secundária, como por exemplo certos analgésicos narcóticos, como a meperidina, as fenotiazinas e outros antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, certos antiarrítmicos, como os sais de quinidina e anti-histamínicos.

Foram relatados movimentos coreicos na doença de Parkinson quando o biperideno foi associado à carbidopa/levodopa. A administração concomitante de quinidina pode aumentar o efeito anticolinérgico cardiocirculatório (especialmente na condução AV).

Interação medicamento-álcool:

A ingestão de bebidas alcoólicas deve ser evitada durante o tratamento com AKINETON® (cloridrato de biperideno).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO?

AKINETON® (cloridrato de biperideno) deve ser guardado dentro da embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas do produto: AKINETON® (cloridrato de biperideno) 2 mg comprimido revestido apresenta-se como comprimido branco, faces planas e face inferior com sulco cruzado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com AKINETON® (cloridrato de biperideno) deve ser iniciado com aumento gradativo das doses em função do efeito terapêutico e dos efeitos secundários.

Os comprimidos devem ser administrados com líquidos, preferencialmente durante ou após uma refeição, para minimizar os efeitos indesejáveis no sistema gastrointestinal.

Síndromes parkinsonianas:

Adultos: a dose inicial usual é de 1 mg (1/2 comprimido) de AKINETON® (cloridrato de biperideno) duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada para 2 mg (um comprimido) por dia. A dose de manutenção é de 3 a 16 mg/dia (meio a 2 comprimidos, de 3 a 4 vezes por dia). A dose máxima diária recomendada é de 16 mg (8 comprimidos) que deverá ser distribuída uniformemente ao longo do dia.

Transtornos extrapiramidais medicamentosos:

Adultos: a dose usual é de 1 a 4 mg (meio a 2 comprimidos) uma a 4 vezes ao dia, como tratamento oral, associado à terapia neuroléptica, dependendo da intensidade dos sintomas.

Uso pediátrico:

Disfunções medicamentosas do movimento:

A dose recomendada para crianças de 3 a 15 anos é de meio a 1 comprimido, 1 a 3 vezes ao dia (correspondendo 1 a 2 mg de cloridrato de biperideno por dia).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A resposta frequente foi utilizada baseando-se na evolução dos eventos adversos.

- Muito Comum ($>1/10$);
- Comum ($> 1/100$ para $<1/10$);
- Incomum ($\geq 1/1000$ para $< 1/100$);
- Raro ($\geq 1/10.000$ para $< 1/1000$);
- Muito raro ($<1/10.000$).
- Frequência desconhecida (não pode ser determinada pelos dados disponíveis).

Efeitos secundários podem ocorrer particularmente no início do tratamento, ou quando as doses são aumentadas rapidamente. Devido ao número desconhecido de usuários, não há possibilidade de saber a frequência/porcentagem espontânea dos efeitos secundários registrados.

Os efeitos adversos clinicamente significantes são:

Infecções e Infestações

Frequência desconhecida: parotidite

Disfunções do sistema imune

Muito raro: hipersensibilidade.

Alterações psiquiátricas

Raro: Em altas doses, excitabilidade, agitação, medo, confusão, delírios, alucinações, insônia. Os efeitos centrais de excitação são frequentemente relatados em pacientes com sintomas de deficiência cerebral e que podem precisar de uma redução da dose. Foram relatados casos de redução da fase do sono de movimento rápido dos olhos (REM), caracterizada por um aumento no tempo necessário para atingir esse estágio e redução na porcentagem de duração desta fase no sono total.

Muito raro: nervosismo, euforia.

Disfunções do sistema nervoso central

Raro: Fadiga, tontura, distúrbios de memória;

Muito raro: Dor de cabeça, movimentos repetitivos involuntários, ataxia, dificuldades de falar, aumento dos distúrbios cerebrais e confusões.

Disfunções oculares

Muito Raro: Distúrbios de acomodação, midríase, fotossensibilidade, Glaucoma de ângulo fechado pode ocorrer.

Disfunções cardíacas

Raro: taquicardia;

Muito Raro: bradicardia.

Disfunções gastrointestinais

Raro: Boca seca, náuseas, desordem gástrica;

Muito raro: Constipação.

Disfunções da pele e de tecidos subcutâneos

Muito Raro: Redução de perspiração, erupção alérgica.

Disfunções do sistema musculoesquelético e dos tecidos conectivos

Raro: Espasmos musculares.

Disfunções renal e urinária

Muito raro: Distúrbios de micção, especialmente em pacientes com adenoma prostático, retenção urinária.

Disfunções gerais e condições do local de administração

Muito raro: Sonolência excessiva.

Notificação de suspeita de reações adversas: A notificação de suspeita de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante. Deve-se continuar o monitoramento do risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem reportar as suspeitas de reações adversas à vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A estratégia para a conduta adequada em caso de superdose da droga evolui continuamente, e, portanto, é fortemente recomendado que o centro de controle de toxicologia (vide telefone abaixo) seja contatado para obter maiores informações sobre a superdose com biperideno. O médico deve estar ciente que antídotos usados rotineiramente no passado para o tratamento da síndrome anticolinérgica podem não ser mais considerados o tratamento ideal. É muito importante que as medidas de suporte à superdose sejam direcionadas a manutenção adequada das funções respiratórias e cardíacas até a obtenção de tratamento específico.

A intoxicação se parece, a princípio, com a intoxicação atropínica com sintomas anticolinérgicos periféricos, tais como: pupilas dilatadas e lentas; secura das mucosas; rubor facial; taquicardia; atonia vesical e intestinal; elevação da temperatura, especialmente em crianças e transtornos centrais, como excitação, delírio, confusão, obnubilação ou alucinações. Se a intoxicação for maciça há risco de colapso cardíaco e parada respiratória de origem central.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.5626.0027

Farmacêutico Responsável:

Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES: 5187

Fabricado por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 56.998.701/0012-79
Indústria Brasileira

Registrado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Rod. ES 357, KM 66, S/Nº Baunilha - Colatina/ES
CNPJ: 04.748.181/0009-47

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



Anexo B**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/04/2017	0635635/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES - DIZERES LEGAIS - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30

16/03/2018	0205136/18-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - APRESENTAÇÕES - COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? (Apenas para Akineton 4 mg) - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? -QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? (Apenas para Akineton 2 mg) - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (Apenas para Akineton 4 mg) - POSOLOGIA E MODO DE USAR (Apenas para Akineton 4 mg) - DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	<ul style="list-style-type: none"> - 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30
29/10/2018	1040251/18-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - CONTRAINDICAÇÕES - DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	<ul style="list-style-type: none"> - 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30
14/08/2019	1983825/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - DIZERES LEGAIS - REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	<ul style="list-style-type: none"> - 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30

-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30
---	---	--	----	----	----	----	------------------	--------	---



AKINETON®

(cloridrato de biperideno)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Comprimido Revestido de Liberação Retardada
4 mg

AKINETON®

cloridrato de biperideno

APRESENTAÇÕES

AKINETON® (cloridrato de biperideno) 4 mg comprimido revestido de liberação retardada:
Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada de AKINETON® (cloridrato de biperideno) 4 mg contém:

cloridrato de biperideno 4 mg
(equivalente a 3,59 mg de biperideno base).

Excipientes: água purificada, amido de milho, celulose microcristalina, cera de carnaúba, dióxido de silício, docusato de sódio, estearato de magnésio, lactose, hiprolose, hipromelose, macrogol, povidona, talco, e corantes: dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AKINETON® (cloridrato de biperideno) está destinado ao tratamento da síndrome parkinsoniana, especialmente para controlar sintomas de rigidez e tremor; sintomas extrapiramidais como distonias agudas, acatisia e síndromes parkinsonianas induzidas por neurolépticos e outros fármacos similares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quarenta e dois pacientes com esquizofrenia (sete abandonaram o estudo) de três centros de pesquisa foram incluídos no estudo para tratamento da síndrome extrapiramidal (EPS) em uma avaliação duplo cega: 18 pacientes (11 homens e 7 mulheres) com amantadina e 17 pacientes (8 homens e 9 mulheres) com biperideno foram usados no tratamento da EPS induzida pelo uso de haloperidol. Eficácia do tratamento e possíveis efeitos adversos foram avaliados por escalas clínicas: EPS para intensidade, BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) para quantificar sintomas psicóticos, FSUCL (Fischers Somatische Symptome oder Unerwünschte Effekte Check List) para avaliar sintomas adversos e KUSTA para avaliar o humor dos pacientes. Todos os pacientes estavam em tratamento com haloperidol e levomepromazina e o respectivo medicamento antiparkinsoniano por 14 dias. Não

ocorreu diferença significativa entre os dois grupos de tratamento. Portanto, o efeito do biperideno e da amantadina no tratamento da EPS mostrou ser similar.

O efeito do biperideno e da amantadina foi comparado na síndrome extrapiramidal (EPS) e na discinesia tardia (TD) induzidas pelo uso de neuroléptico. Trinta e dois pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia foram incluídos, mas vinte e seis concluíram o estudo. Amantadina e biperideno mostraram ter similar eficácia no manejo de EPS e TD induzidas por uso de neuroléptico.

Referências Bibliográficas

König P, Chwatal K, Havelec L, Riedl F, Schubert H, Schultes H. “Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders”. *Neuropsychobiology*. 1996;33(2):80-4.

Silver H, Geraisy N, Schwartz M. “No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian and tardive dyskinesia type involuntary movements: a double-blind crossover, placebocontrolled study in medicated chronic schizophrenic patients”. *J Clin Psychiatry*. 1995 Apr;56(4):167-70.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) contém como princípio ativo o biperideno, um agente anticolinérgico predominantemente central. O biperideno é indicado para tratamento do Parkinsonismo e das reações adversas extrapiramidais induzidas pelos neurolépticos e outras drogas que bloqueiam receptores de dopamina nos gânglios da base e também criam uma deficiência funcional de dopamina.

Mudanças bioquímicas degenerativas do Parkinsonismo causam um déficit de dopamina no núcleo estriado, o que resulta num desequilíbrio funcional entre a transmissão colinérgica e dopaminérgica. O biperideno bloqueia principalmente a transmissão dos impulsos colinérgicos centrais pela reversão da ligação aos receptores de acetilcolina. Sintomas como hipersalivação ou aumento da sudorese podem ser minimizados com biperideno. Também é recomendado como adjuvante na terapia com levodopa ou medicamentos similares, o qual possui um aumento no efeito sobre a acinesia dos pacientes com Parkinsonismo.

Farmacodinâmica:

O biperideno é um agente anticolinérgico com efeito marcante no sistema nervoso central.

Seus efeitos anticolinérgicos são relativamente pequenos quando comparados aos da atropina. O biperideno se une de maneira competitiva aos receptores muscarínicos (preferencialmente M1, o principal tipo de receptor muscarínico no cérebro) periféricos e centrais. Nos estudos experimentais

em animais, o biperideno modificou os estados parkinsonianos (tremores, rigidez) provocados por colinérgicos de ação central.

Farmacocinética:

Após a administração oral, o cloridrato de biperideno (4 mg correspondem a 3,59 mg de biperideno) é rapidamente absorvido depois de um período de latência de 30 minutos e meia vida de 20 min. Pico de concentração plasmática máxima de 4 ng/mL é atingido 1,5h mais tarde. O volume aparente de distribuição é de $24 \pm 4,1$ L/kg. A depuração plasmática oral é por volta de 146 L/h. A biodisponibilidade é em torno de 33% e a meia-vida de eliminação é de 21 horas.

O primeiro pico da concentração plasmática ocorre em 3,5 horas e o segundo pico ocorre após 10 a 12 horas.

A meia-vida terminal de eliminação plasmática, após a administração oral de dose única de 4 mg de cloridrato de biperideno, é de cerca de 11 a 21 horas em pacientes jovens saudáveis e de 24 a 37 horas em pacientes idosos. Em estado de equilíbrio (2 mg de cloridrato de biperideno duas vezes ao dia durante 6 dias) as meias-vidas foram de 16 a 33 horas entre os jovens testados e de 26 a 41 horas entre os idosos. Pacientes idosos apresentaram uma maior biodisponibilidade (área sob a curva - ASC) do que pacientes jovens. A depuração plasmática foi de $11,6 \pm 0,8$ mL/min/kg.

A absorção do AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) comprimido revestido de liberação retardada é consideravelmente mais lenta em comparação ao comprimido simples, com o primeiro pico de concentração plasmática em 3,5 horas e o segundo pico de 1 ng/mL após 10 a 12 horas. A meia vida terminal dura por volta de 24 horas após a administração do AKINETON[®] (cloridrato de biperideno). A biodisponibilidade é a mesma para ambas as formas orais. O biperideno se liga amplamente às proteínas plasmáticas. Além da albumina, a glicoproteína ácida α -1 também é um ligante em potencial. A extensão da ligação, que é independente da concentração para alcançar níveis terapêuticos, é de aproximadamente 95% nos caucasianos e de aproximadamente 90% nos japoneses. Não se sabe o fator que causa essa diferença. O biperideno se liga às proteínas plasmáticas em 94% nas mulheres e em 93% nos homens. O biperideno sofre metabolização quase completa; não se detecta biperideno inalterado na urina. O metabólito principal do biperideno é originado da hidroxilação pelo anel biciclo-heptano (60%); além disso, ocorre uma hidroxilação pelo anel de piperidina (40%). Os numerosos metabólitos (produtos de hidroxilação e conjugados) são excretados, em partes iguais, pela urina e pelas fezes.

Não se dispõe de dados sobre a farmacocinética entre pacientes com alterações das funções hepática ou renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de biperideno ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

AKINETON® (cloridrato de biperideno) é contraindicado para uso por pacientes portadores de glaucoma de ângulo estreito, pacientes portadores de estenose ou obstrução mecânica do trato gastrointestinal, e pacientes com megacólon.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. AKINETON® (cloridrato de biperideno) é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

AKINETON® (cloridrato de biperideno) deve ser administrado com cautela em pacientes com prostatismo, epilepsia ou arritmia cardíaca.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Durante o tratamento com AKINETON® (cloridrato de biperideno) combinado com outro medicamento de ação central, anticolinérgicos ou álcool, o paciente não deve executar tarefas que exijam atenção ou dirigir veículos e operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção poderão estar prejudicadas.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em crianças: estudos sobre o uso de AKINETON® (cloridrato de biperideno) em crianças são limitados e restringem-se, basicamente, a tratamentos de duração limitada de distonias de causa iatrogênica (ex. neurolépticos, metoclopramida ou compostos análogos), que podem se manifestar como reações adversas ou sintomas de intoxicação.

AKINETON® (cloridrato de biperideno) 4 mg comprimido revestido de liberação retardada não é recomendado para uso pediátrico.

Uso em idosos: maior atenção deve ser dispensada aos pacientes com idade avançada, sobretudo, se apresentam sintomas de doenças orgânicas cerebrais e com aumento na susceptibilidade a convulsão cerebral. Pacientes idosos são mais suscetíveis a medicação anticolinérgica.

Gravidez: não se sabe se o biperideno pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. AKINETON® (cloridrato de biperideno) deve ser administrado quando estritamente necessário.

Lactação: não se sabe se o biperideno é excretado no leite materno. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite materno, deve-se ter cautela ao administrar AKINETON® (cloridrato de biperideno) a lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. AKINETON® (cloridrato de biperideno) é um medicamento classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento:

A administração simultânea de AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) com outras drogas de efeito anticolinérgico (ex. triexifenidil e amantadina) pode potencializar os efeitos colaterais ao nível do sistema nervoso central e periférico. Foram relatados movimentos coreicos na doença de Parkinson quando o biperideno foi associado à carbidopa/levodopa. A administração concomitante de quinidina pode aumentar o efeito anticolinérgico cardiocirculatório (especialmente na condução AV).

Interação medicamento-álcool:

A ingestão de bebidas alcoólicas deve ser evitada durante o tratamento com AKINETON[®] (cloridrato de biperideno).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO?

AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) deve ser guardado dentro da embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 42 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas do produto: AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) 4 mg comprimido revestido de liberação retardada apresenta-se como comprimido amarelado oblongo, faces biconvexas, sulcado na face superior e liso na inferior.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) deve ser iniciado com aumento gradativo das doses em função do efeito terapêutico e dos efeitos secundários.

Os comprimidos devem ser administrados com líquidos, preferencialmente durante ou após uma refeição, para minimizar os efeitos indesejáveis no sistema gastrointestinal.

A princípio, deve-se administrar AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) comprimido 2 mg, aumentando-se gradativamente a dose até se obter resultado satisfatório; só então pode-se passar o tratamento para AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) comprimido revestido de liberação retardada 4 mg.

Estudos indicam que a dose média para adultos é de 1 a 3, ou no máximo 4 comprimidos revestidos ao dia. As doses deverão ser distribuídas ao longo do dia (administrando-se sempre um comprimido revestido de liberação retardada pela manhã). A duração do tratamento dependerá da natureza e do curso da doença. O tratamento deve ser associado gradualmente.

A dose diária recomendada é de 16 mg (4 comprimidos) que deverá ser distribuída uniformemente ao longo do dia.

Crianças: AKINETON[®] (cloridrato de biperideno) 4 mg comprimido revestido de liberação retardada não é recomendado para uso pediátrico, neste caso, a apresentação 2 mg comprimido é o mais indicado.

Dose liberada

A estimativa da dose liberada por unidade de tempo do medicamento é:

Tempo de liberação do medicamento	Dose liberada do medicamento (%) após administração
1 hora	5 - 25
6 horas	41 - 61
20 horas	> 80

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A resposta frequente foi utilizada baseando-se na evolução dos eventos adversos.

- Muito Comum (>1/10);
- Comum (> 1/100 para <1/10);
- Incomum (\geq 1/1000 para < 1/100);
- Raro (\geq 1/10.000 para < 1/1000);
- Muito raro (<1/10.000).
- Frequência desconhecida (não pode ser determinada pelos dados disponíveis).

Efeitos secundários podem ocorrer particularmente no início do tratamento, ou quando as doses são aumentadas rapidamente. Devido ao número desconhecido de usuários, não há possibilidade de saber a frequência / porcentagem espontânea dos efeitos secundários registrados.

Os efeitos adversos clinicamente significantes são:

Infecções e infestações

Frequência desconhecida: parotidite.

Disfunções do sistema imune

Muito raro: hipersensibilidade.

Alterações psiquiátricas

Raro: Em altas doses, excitabilidade, agitação, medo, confusão, delírios, alucinações, insônia. Os efeitos centrais de excitação são frequentemente relatados em pacientes com sintomas de deficiência cerebral e que podem precisar de uma redução da dose. Foram relatados casos de redução da fase do sono de movimento rápido dos olhos (REM), caracterizada por um aumento no tempo necessário para atingir esse estágio e redução na porcentagem de duração desta fase no sono total.

Disfunções do sistema nervoso central

Raro: Fadiga, tontura, distúrbios de memória;

Muito raro: Dor de cabeça, movimentos repetitivos involuntários, ataxia, dificuldades de falar, aumento dos distúrbios cerebrais e convulsões.

Disfunções oculares

Muito raro: Distúrbios de acomodação, midríase, fotossensibilidade, Glaucoma de ângulo fechado pode ocorrer.

Disfunções cardíacas

Raro: taquicardia

Muito raro: bradicardia.

Disfunções gastrointestinal

Raro: Boca seca, náusea, desordem gástrica;

Muito raro: Constipação

Disfunções da pele e de tecidos subcutâneos

Muito raro: Redução de perspiração, erupção alérgica;

Disfunções do sistema musculoesquelético e dos tecidos conectivos

Raro: Espasmos musculares

Disfunções renal e urinária

Muito raro: Distúrbios de micção, especialmente em pacientes com adenoma prostático, retenção urinária.

Disfunções gerais e condições do local de administração

Muito raro: Sonolência excessiva

Notificação de suspeita de reações adversas: A notificação de suspeita de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante. Deve-se continuar o monitoramento do risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem reportar as suspeitas de reações adversas à vigilância sanitária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A estratégia para a conduta adequada em caso de superdose da droga evolui continuamente, e, portanto, é fortemente recomendado que o centro de controle de toxicologia (vide telefone abaixo) seja contatado para obter maiores informações sobre a superdose com biperideno. O médico deve estar ciente que antídotos usados rotineiramente no passado para o tratamento da síndrome anticolinérgica podem não ser mais considerados o tratamento ideal. É muito importante que as medidas de suporte à superdose sejam direcionadas a manutenção adequada das funções respiratórias e cardíacas até a obtenção de tratamento específico.

A intoxicação se parece, a princípio, com a intoxicação atropínica com sintomas anticolinérgicos periféricos, tais como: pupilas dilatadas e lentas; secura das mucosas; rubor facial; taquicardia; atonia vesical e intestinal; elevação da temperatura, especialmente em crianças e transtornos centrais, como excitação, delírio, confusão, obnubilação ou alucinações. Se a intoxicação for maciça há risco de colapso cardíaco e parada respiratória de origem central.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.5626.0027

Farmacêutico Responsável:

Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES: 5187

Fabricado por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 56.998.701/0012-79

Indústria Brasileira

Registrado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rod. ES 357, KM 66, S/Nº, Baunilha - Colatina/ES

CNPJ: 04.748.181/0009-47

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Anexo B**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/04/2017	0635635/17-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- APRESENTAÇÕES - DIZERES LEGAIS - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30

16/03/2018	0205136/18-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - APRESENTAÇÕES - COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? (Apenas para Akineton 4 mg) - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? (Apenas para Akineton 2 mg) - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (Apenas para Akineton 4 mg) - POSOLOGIA E MODO DE USAR (Apenas para Akineton 4 mg) - DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	<ul style="list-style-type: none"> - 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30
29/10/2018	1040251/18-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - CONTRAINDICAÇÕES - DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	<ul style="list-style-type: none"> - 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30

14/08/2019	1983825/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	- 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 2 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 80 - 4 MG COM VER LIB RETARD CT BL AL PLAS AMB X 30