

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Buronil 25 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller: melperonhydroklorid 25 mg.

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller 98,26 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Runda, bikonvexa, svagt gula, filmdragerade, diameter 8,1 mm, totalvikt 186,0 mg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förvirrings-, oros- och ångesttillstånd speciellt hos äldre patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna

Dosering anpassas individuellt till patientens sjukdomstillstånd. Det är eftersträvaransvärt att påbörja behandlingen med små doser för att snabbt nå en optimal nivå baserad på terapeutiskt svar. Lägsta möjliga dos bör eftersträvas vid behandling av äldre patienter.

Peroral behandling: 25-400 mg /dygn. Initialt tas 25 mg 3 gånger dagligen. Därefter regleras dosen tills optimal effekt erhålles. Vid nattlig oro kan en dos på 50-100 mg ges till kvällen.

Doser över 6-8 mg haloperidolekvivalenter (ungefärligen 240-320 mg melperon) har i jämförande studier inte visat ge ökad antipsykotisk effekt. Dessa doser avser behandling av akuta psykosor. För de indikationer där Buronil är godkänt har få studier gjorts avseende lämplig dosering. Tillgängliga data talar för att dygnsdoser över 100 mg enbart bör ges undantagsvis.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information tillgänglig om hur nedsatt leverfunktion påverkar farmakokinetiken för melperon.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen information tillgänglig om hur nedsatt njurfunktion påverkar farmakokinetiken för melperon.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet för butyrofenoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Cirkulationskollaps, sänkt medvetandegrad oavsett orsak (t.ex. intoxication med alkohol, barbiturater eller opioider), komatösa tillstånd, hematologiska dyskrasier, feokromocytom.

4.4 Varningar och försiktighet

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom (VTE) har rapporterats för antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med melperon och preventiva åtgärder bör sättas.

I likhet med andra neuroleptika skall melperon användas med försiktighet till äldre patienter, patienter med organiskt hjärnsyndrom, tillstånd med ökad krampbenägenhet, uttalad lever- eller njursjukdom samt kardiovaskulär sjukdom. Försiktighet tillråds vid behandling av patienter med myastenia gravis och prostatahypertrofi.

En omkring 3 gånger ökad risk för cerebrovaskulära händelser har observerats i randomiserande, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika bland patienter med demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd. En ökad risk även för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Melperon bör därför ges med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Eftersom melperon kan förlänga QT-intervallet tillrådes försiktighet vid behandling av patienter med uttalad bradykardi, hjärtkärlsjukdom, och med ärftlig form av förlängning av QT-intervallet. Samtidig behandling med andra neuroleptika bör undvikas.

Akut glaukom kan utlösas av pupilldilatation hos patienter med trångvinkelglaukom. Äldre patienter är speciellt känsliga för postural hypotension. Patienter i långtidsbehandling, speciellt med höga doser skall följas noggrant och regelbundet bedömas avseende eventuell sänkning av underhållsdos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Muntorrheten kan vid långtidsbehandling ge tand- och munslemhinneskador. Tänderna bör noggrant rengöras med fluortandkräm 2 gånger/dag.

Liksom för alla neuroleptika finns risk för att malignt neuroleptikasyndrom (hypertermi, rigiditet, fluktuerande medvetandegrad, instabila autonoma funktioner) utvecklas. Därför löper patienter som har haft ett organiskt hjärnsyndrom, utvecklingsstörning eller alkohol- eller opiatberoende risken av ett dödligt utfall.

Behandling: Preparatet utsättes. Symptomatisk behandling och intensivvård.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Några studier har visat att melperon kan vara en CYP2D6-inhibitor vilket kan påverka metabolismen av de läkemedel som är substrat för dessa enzym. Därför tillrådes försiktighet vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet såsom andra neuroleptika, klass IA och III antiarytmika, moxifloxacin, erytromycin, metadon, meflokin, tricykliska antidepressiva eller litium eller cisaprid. Samtidig medicinering med läkemedel som kan ge upphov till elektrolytstörningar, såsom tiaziddiuretika (hypokalemi), bör beaktas då detta ökar risken för maligna arrytmier (se även avsnitt 4.4). Samtidig behandling med läkemedel som kan höja koncentrationen av melperon i blodet bör också beaktas i detta avseende.

Samtidig behandling med andra dopaminreceptorblockerande läkemedel ökar risken för extrapyramidala biverkningar.

Neuroleptika kan öka eller minska effekten av antihypertonisk behandling. Den antihypertoniska effekten av guanetidin och liknande läkemedel minskar.

Följande kombinationer med melperon bör undvikas:

Kinidin som är en potent hämmare av cytokrom P450 2 D6, vilket metaboliserar flertalet neuroleptika, bör undvikas.

Kodein bör undvikas då metabolismen (bioaktivering av kodein) hämmas av neuroleptika. Bromokriptin och kabergolin är dopaminreceptoragonister och bör därför inte kombineras med dopaminreceptorantagonister såsom melperon.

Följande kombinationer med melperon kan kräva dosanpassning:

Kombination med fluoxetin, tri- och tetracykliska antidepressiva, paroxetin eller venlafaxin kan kräva dosanpassning då dessa preparat hämmar cytokrom P450 2 D6 och fördröjer eliminationen av neuroleptika.

Samtidig behandling med neuroleptika och litium ökar risken för neurotoxiska biverkningar. Melperon kan motverka effekten av levodopa genom dopaminreceptorblockad. Melperon kan reducera effekten av adrenergt verkande läkemedel.

Melperon kan förstärka den sedativa effekten av alkohol, barbiturater samt andra läkemedel med hämmande effekt på CNS.

Samtidig behandling med andra dopamin-receptorblockerande läkemedel ökar risken för extrapyramidala biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet vid användning under graviditet är begränsad. Djurreproduktionsstudier har inte uppvisat någon ökad förekomst av fosterskador eller andra skadliga effekter på reproduktionsprocessen. Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive melperon) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

I studie på kanin och råtta med haloperidol under senare del av dräktigheten har påvisats rubbningar av vissa beteenden såsom inläring och motorik. Det kan inte uteslutas att dessa egenskaper finns hos samtliga substanser med dopaminreceptorblockerande förmåga. Under graviditet bör melperon därför ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot risker för fostret.

Amning

Uppgift saknas om melperon passerar över modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Melperon är ett sedativt läkemedel. Patienter som behandlas med psykofarmaka kan få nedsatt uppmärksamhet och koncentrationsförmåga antingen beroende på grundsjukdomen, medicineringen eller bådadera. Patienten skall informeras om detta i samband med bilkörning eller handhavande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

I listan nedan används den följande konventionen: MedDra systemorganklass / föredragen term. Mycket vanliga (>1/10); Vanliga (>1/100 till <1/10); Mindre vanliga (>1/1000 till <1/100); Sällsynta (>1/10000 till <1/1000); Mycket sällsynta (<1/10000).

Den vanligaste biverkningen är initial sedering, som förekommer hos 10 % av patienterna.

I kliniska prövningar har de följande händelserna av biverkningar registrerats:

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga (>1/1000 till <1/100)	Leukopeni, trombocytopeni, agranulocytos, pancytopeni
--------------------------------------	---

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga (>1/10)	Sedering i början på behandlingen.
------------------------	------------------------------------

Vanliga (>1/100 till <1/10)	Parkinsonism, yrsel.
-----------------------------	----------------------

Mindre vanliga (>1/1000 till <1/100)	Huvudvärk, akut dystoni, akatisi.
--------------------------------------	-----------------------------------

Magtarmkanalen

Vanliga (>1/100 till <1/10)	Muntorrhet
-----------------------------	------------

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta (>1/10000 till <1/1000)	Stevens-Johnsons syndrom.
-----------------------------------	---------------------------

Blodkärl

Mindre vanliga (>1/1000 till <1/100)	Ortostatisk hypotension.
--------------------------------------	--------------------------

Lever och gallvägar

Mindre vanliga (>1/1000 till <1/100)	Transaminasökning, intrahepatisk kolestas, ikterus.
--------------------------------------	---

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)

Postmarketing

Behandling med melperon kan ge upphov till förlängning av QT-intervallet. Fall av plötslig död som kan ha kardiell orsak (se avsnitt 4.4) har rapporterats vid behandling med neuroleptika.

Några enstaka fall av Stevens-Johnsons syndrom, tardiv dyskinesi, malignt neuroleptikasyndrom, hjärtstillestånd, ventrikulära arrytmier, ventrikelflimmer och ventrikeltakykardi har rapporterats. Ett icke-fatalt fall av Torsade de Pointes har också rapporterats i samband med en överdos av melperon (se avsnitt 4.9).

Fall av venös trombo-embolisk sjukdom, inkluderat fall av lungemboli och fall av djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel, inklusive melperon.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

Muskelrigiditet, tremor, dystoni, opistotonus, kloniska och toniska kramper, hypotoni, hypersekretion av saliv, mios, motorisk oro, akatisi, somnolens, medvetlöshet, bradykardi och chock har observerats i samband med överdosering av butyrofenoner.

Förlängd QT-tid och fall av allvarliga arytmier med dödlig utgång har beskrivits vid överdosering av neuroleptika. Ett icke-fatalt fall av Torsade de Point har rapporterats sekundärt vid en överdos av 1750 mg melperon.

Behandling

Behandlingen är symptomatisk och understödjande. Ventrikelsköljning skall initieras snarast möjligt efter tablettintag och aktivt kol administreras. Åtgärder att stödja respiratorisk och kardiovaskulär funktion skall initieras. Adrenalin (epinefrin) skall inte användas då ytterligare blodtryckssänkning kan uppstå. Kramper kan behandlas med diazepam och extrapyramidala symptom med biperiden.

Symptom i samband överdosering av melperon har i de rapporterade tillfällena varit måttliga.

Toxicitet

825 mg till 13-åring gav efter tidig ventrikeltömning lindrig till måttlig, 250 mg till vuxen gav efter tidig ventrikeltömning lindrig, 1,25 g till vuxen gav måttlig intoxikation. 2,5 g samt

alkohol till vuxen gav mycket allvarlig intoxikation. 150 mg till åldring gav lindrig till måttlig intoxikation.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika
ATC-kod: N05AD03

Melperon är ett neuroleptikum i butyrofenongruppen. Den antipsykotiska effekten av neuroleptika är relaterad till dopaminreceptorblockad, blockad av 5-HT (5-hydroxytryptamin) kan också bidra. Melperon har en svag dopaminreceptor blockerande effekt i striatala delar av hjärnan, vilket betyder att risken för akuta extrapyramidala biverkningar och tardiv dyskinesi är liten. I motsats till den låga bindningsaffiniteten i corpus striatum, har melperon en hög affinitet till dopaminreceptorer i den limbiska frontalloben. Djurförsök visar också att melperon har en effekt på 5-HT systemet. Melperon blockerar fullständigt centrala adrenerga alfa-receptorer. Blockaden är kortvarig. Melperon har en svag antihistamineffekt och nästan ingen affinitet till kolinerga muskarina receptorer.

I klinisk användning har effekt visats vid konfusionstillstånd, ångest och agitation speciellt hos äldre patienter. Den lugnande effekten har också visat sig värdefull för behandling av alkoholister. I höga doser har melperon en antipsykotisk effekt. Melperon har en mindre uttalad sedativ effekt och är varken euforiframkallande eller har tillvänjande egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal serumkoncentrationsnivå uppnås inom 1-3 timmar efter peroral administration. Biotillgängligheten är ca 60% och påverkas ej av föda.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d) är ca 7-10 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 32%.

Metabolism

Endast en liten del av melperon utsöndras oförändrat. Huvudsakligen metaboliseras melperon till inaktiva metaboliter. Metabolismen är mättnadsbar.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2\text{ beta}}$) är ca 8 timmar. Melperon metaboliseras i hög grad och metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga utsöndringsprodukterna är p-fluorhippursyra och p-fluorbensoesyra.

Äldre patienter

En studie som jämförde farmakokinetiska värden hos äldre människor (73-74 år) med de hos yngre människor (<40 år) visade att de två grupperna hade snarlika $C_{\max}$, $T_{\max}$ och $t_{1/2}$ -värden, men att AUC_{0-12} -värdet var 37 % lägre i den äldre gruppen. Vid jämförelse av AUC_{0-12} normaliserat till kroppsvikt förelåg dock ingen signifikant skillnad mellan grupperna.

Nedsatt leverfunktion
Data föreligger ej.

Nedsatt njurfunktion
Data föreligger ej.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns ingen preklinisk information som bedöms vara av betydelse för den kliniska säkerheten utöver den information som ges i andra delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
stearinsyra
talk
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat
povidon
hypromellos
makrogol
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE plastburk och skruvlock innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1

222 23 Lund
Sverige

8 **NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

8636

9 **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

1972-05-19/2008-01-01

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-04-01