

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BURONIL 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje melperoni hydrochloridum 25 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta
Kulaté, bikonvexní, světle žluté potahované tablety o průměru 8,1 mm a výšce 4,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Akutní a chronická schizofrenie.
Abstinenční příznaky při alkoholismu.
Poruchy chování způsobené mentální retardací.
Úzkostná porucha s rozrušením, neklidem a napětím.
Stavy zmatenosti, úzkosti, vzrušenosti, nočního neklidu s poruchou spánku, zvláště u starších pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Dávkování by mělo být individuálně upraveno podle pacientova stavu. Zpravidla se zpočátku užívají nízké dávky, které se podle terapeutické odpovědi co nejrychleji postupně zvyšují, až se dosáhne optimální účinné dávky.

Akutní a chronická schizofrenie

Úvodní dávka je 100-300 mg denně, dávka se postupně zvyšuje až k dosažení optimálního účinku. Obvyklá optimální dávka je 300 mg denně, někdy však je nutno denní dávku zvýšit až na maximální dávku 600 mg. Udržovací dávka je zpravidla 100-200 mg denně. Denní dávky se užívají ve 3-4 dílčích dávkách.

Abstinenční příznaky při alkoholismu

Při perorální léčbě se užívá dávka 150-400 mg denně ve 3-4 dílčích dávkách. Dávky se postupně snižují, obvykle až na 25-50 mg 3x denně.

Poruchy chování způsobené mentální retardací

25 mg 3x denně, dávky se zvyšují k dosažení optimálního účinku. Maximální dávka používaná v klinických studiích byla 600 mg denně.

Úzkostná porucha s rozrušením, neklidem a napětím
1-3x denně 25 mg.

Noční neklid s poruchou spánku
Při nočním neklidu se před ulehnutím užívá 25-50 mg.

Starší pacienti

Zpočátku 3x denně 25 mg. Dávkování je zapotřebí upravit k dosažení optimálního terapeutického účinku. Obvyklá denní dávka se pohybuje v rozmezí 25-400 mg ve 3-4 dílčích dávkách.

Pediatrickí pacienti

Přípravek Buronil se nedoporučuje pro užívání dětmi mladšími 12 let kvůli nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek byl podáván dospívajícím (ve věku 12–18 let) v klinických studiích ve stejných dávkách jako dospělým pacientům.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou jaterní funkce jsou doporučeny snížené dávky. Přípravek nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou doporučeny snížené dávky. Přípravek nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Způsob podání

Potahované tablety se podávají perorálně a zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, butyrofenonové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Neuroleptický maligní syndrom v anamnéze
- Oběhový kolaps
- Deprese CNS (např. intoxikace alkoholem, barbituráty nebo opioidy)
- Komatózní stavy
- Krevní dyskrázie
- Feochromocytom
- Těžká jaterní insuficience
- Těžká renální insuficience
- První trimestr těhotenství

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby Buronilem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Při každé léčbě neuroleptiky existuje riziko vzniku neuroleptického maligního syndromu (projeví se těmito příznaky: hypertermie, svalová ztuhlost, výpadky vědomí, nestabilita vegetativního nervového systému). U pacientů s již dříve existujícím organickým

psychosyndromem, mentální retardací, nadměrným užíváním alkoholu nebo opioidů je významně vyšší výskyt fatálního zakončení maligního neuroleptického syndromu.

Opatření při vzniku neuroleptického maligního syndromu: Ukončit podávání neuroleptika. Je třeba zavést symptomatickou léčbu a obecná podpůrná opatření. Může být výhodné podat dantrolen a bromokriptin. Symptomy mohou přetrvávat někdy déle než týden po přerušení perorální neuroleptické léčby.

Podobně jako jiná neuroleptika je třeba i přípravek Buronil podávat s opatrností při organickém psychosyndromu, při epilepsii v anamnéze při poruše funkce jater, ledvin nebo kardiovaskulárního systému. Dále je zapotřebí opatrnosti u pacientů s myasteniam gravis nebo hypertrofií prostaty.

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin je důležité pravidelně sledovat jejich funkci. Pacientům s poruchou krvevotby v anamnéze se doporučuje pravidelně kontrolovat krevní obraz a objeví-li se abnormality krevního obrazu, přípravek je nutno vysadit (viz bod 4.3).

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u jedinců trpících demencí bylo při užívání některých atypických antipsychotik pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika vzniku cerebrovaskulárních příhod. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není dosud znám. Přestože toto nebylo pozorováno u melperonu, zvýšené riziko není možno vyloučit. U pacientů s rizikovými faktory pro vznik cévní mozkové příhody je třeba postupovat obezřetně.

U starších pacientů trpících psychózou související s demencí bylo při užívání atypických antipsychotických látek (aripiprazol, klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin a ziprasidon) pozorováno přibližně dvojnásobné zvýšení úmrtnosti. Přestože toto nebylo pozorováno u melperonu, u pacientů s psychózou související s demencí je třeba postupovat obezřetně.

Při používání atypických antipsychotik včetně melperonu existuje možné riziko prodloužení QT intervalu. Doporučuje se proto postupovat při léčbě pacientů s výraznou bradykardií, kardiovaskulárním onemocněním či vrozeným prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze obezřetně. Konkomitantní léčba jinými antipsychotiky se nedoporučuje.

Starší pacienti jsou zvláště citliví na ortostatickou hypotenzi. To je třeba vzít v úvahu v rámci užívání melperonu, neboť může dojít k přechodnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1).

Bezpečnost a účinnost melperonu nebyly stanoveny u dětí mladších 12 let.

Pacienti léčení dlouhodobě, zejména vyššími dávkami, mají být pečlivě sledováni a pravidelně má být vyhodnocováno, zda je možno snížit udržovací dávku.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Během léčby není vhodné požívat alkohol vzhledem k vzájemnému potencování účinku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Melperon může zvýšit sedativní účinek alkoholu, barbiturátů nebo dalších látek působících tlumivě na CNS.

Atypická antipsychotika mohou ovlivňovat účinky antihypertenziv (zesílení nebo oslabení účinku), antihypertenzivní působení guanetidinu a podobně působících látek je sníženo.

Současné užívání atypických antipsychotik a lithia zvyšuje riziko neurotoxicity.

Tricyklická antidepresiva a atypická antipsychotika si vzájemně inhibují metabolismus.

Perorální kontraceptiva s vyšším obsahem hormonů mohou zpomalit odbourávání neuroleptik.

Melperon může snížit účinek levodopy v důsledku blokády dopaminových receptorů v mozku.

Některé studie prokázaly, že melperon může způsobit inhibici CYP2D6 a příbuzné látky prokázaly inhibici CYP3A4, což může způsobit změny metabolismu všech látek, které jsou substráty těchto enzymů. V případě konkomitantní léčby dalšími látkami, jež mohou způsobit prodloužení QT intervalu, jako jsou atypická antipsychotika, antiarytmika třídy IA a III, moxifloxacin, erythromycin, methadon, meflochin, tricyklická antidepresiva, lithium či cisaprid, se proto doporučuje postupovat obezřetně. Konkomitantní léčba látkami, které mohou zvýšit elektrolytovou nerovnováhu, jako jsou kličková nebo thiazidová diuretika (hypokalemie), by se měla zohlednit, neboť zvyšuje riziko výskytu maligních arytmií. Konkomitantní léčba látkami, jež mohou zvýšit koncentraci melperonu v krvi, se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání melperonu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Ačkoli reprodukční studie u zvířat neprokázaly zvýšené riziko poškození plodu, ani nebyla jinak ovlivněna reprodukce, přípravek Buronil se nemá podávat během těhotenství, pokud očekávaný přínos takové léčby nepřeváží možné riziko vzhledem k plodu.

V I. trimestru je přípravek Buronil kontraindikován (viz bod 4.3).

Pokud je přípravek předepsán ženě ve fertilním věku, musí být upozorněna, aby neprodleně kontaktovala lékaře v případě, že plánuje otěhotnět nebo je těhotná.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně Buronilu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se melperon vylučuje do mateřského mléka. Proto by ženy užívající melperon neměly kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Buronil má velký vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Buronil působí sedativně.

Pacienti, kteří užívají psychotropní látky, mohou mít do určité míry sníženou schopnost soustředit se a udržet pozornost buď vlivem vlastní nemoci, nebo působením užívaných léků, případně obou zmíněných faktorů. Pacienti musí být o této možnosti informováni a mohou řídit nebo vykonávat obdobné činnosti pouze po individuálním posouzení.

4.8 Nežádoucí účinky

V níže uvedeném přehledu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle tříd orgánových systémů dle klasifikace MedDRA. Četnost nežádoucích účinků je definována: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq$

1/100 až < 1/10); méně časté ($\geq 1/1000$ až < 1/100); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V klinických studiích byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Gastrointestinální poruchy Časté	Sucho v ústech, obvykle přechodné
Poruchy nervového systému Velmi časté	Sedace na začátku léčby
Časté	Parkinsonismus, závrať
Méně časté	Bolest hlavy, akutní dystonie a akatizie
Poruchy jater a žlučových cest Méně časté	Zvýšená transamináza, cholestáza, žloutenka
Cévní poruchy Méně časté	Ortostatická hypotenze
Poruchy krve a lymfatického systému Méně časté	Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Během používání melperonu po jeho schválení byly zaznamenány níže uvedené nežádoucí účinky. Protože jsou tyto nežádoucí účinky hlášeny dobrovolně z nespécifikované skupiny pacientů, nelze stanovit frekvenci výskytu (z dostupných údajů nelze určit), ani určit příčinnou souvislost týkající se expozice léku.

- Srdeční zástava
- Neuroleptický maligní syndrom
- Proloužení QT intervalu
- Stevens-Johnsonův syndrom
- Náhlá smrt
- Pozdní dyskinezie
- Ventrikulární arytmie
- Ventrikulární fibrilace
- Ventrikulární tachykardie
- Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6.)
- Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

Toxikologické údaje z předklinických studií

Melperon má nízkou akutní toxicitu. Ve studiích chronické toxicity se nevyskytly žádné nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití melperonu.

Známky a příznaky předávkování: Svalová ztuhlost, třes, dystonie, opisthotonus, tonicko-klonické křeče, hypotonie, slinění, mióza, motorický neklid, somnolence, bezvědomí, bradykardie a šok byly pozorovány při předávkování butyrofenonovými deriváty.

Byl hlášen jeden případ nefatální formy ventrikulární tachykardie jako sekundární příznak předávkování 1750 mg melperonu. Bylo rovněž hlášeno několik případů úmrtí po vážném předávkování melperonem po jeho uvedení na trh.

Opatření při předávkování: Není k dispozici specifické antidotum melperonu. Opatření jsou proto symptomatická a podpůrná. V případě perorálního předávkování je třeba co nejdříve provést výplach žaludku a podat aktivní uhlí. Je nutno zajistit podporu dýchání a kardiovaskulárního systému. Nesmí se aplikovat epinefrin (adrenalin), protože může způsobit další snížení krevního tlaku. Křeče je možno zvládnout diazepamem a extrapyramidové symptomy biperidenem.

U hlášených případů předávkování melperonem byly uvedené nežádoucí účinky vyjádřeny mírně a středně závažně (příkladem středně závažného předávkování je požití 1250 mg melperonu dospělým člověkem).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Atypická antipsychotika, neuroleptika, derivátů butyrofenonu
ATC kód: N05AD03

Mechanismus účinku, farmakodynamické vlastnosti

Melperon je neuroleptikum ze skupiny butyrofenonů.

Antipsychotické působení neuroleptik je ve vztahu k jejich schopnosti blokovat dopaminové receptory, k celkovému účinku patrně též přispívá blokáda serotoninových receptorů (5-HT).

Melperon slabě a krátkodobě blokuje dopaminové receptory ve striatu, což představuje nízké riziko vzniku pozdní dyskineze a jiných extrapyramidových nežádoucích účinků. Na rozdíl od nízké vazebné afinity v corpus striatum melperon vykazuje vysokou afinitu k dopaminergním vazebným místům v limbické oblasti čelního laloku. V předklinických studiích byl též zjištěn účinek na serotoninergní systém. Melperon kompetitivně blokuje centrální i periferní α_1 -adrenergní receptory. Inhibice těchto receptorů je však krátkodobá, takže i případný vliv na krevní tlak je pouze krátkodobý.

Melperon má nízkou antihistaminovou aktivitu a téměř žádnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům.

V ustáleném stavu je vliv melperonu na sekreci prolaktinu poměrně slabý a přechodný.

V klinické praxi je melperon určen pro zvládnutí stavů zmatenosti, úzkosti a vzrušení, zvláště u starších pacientů. Jeho zklidňující účinek je využitelný též při léčbě alkoholiků. Tlumivý účinek je méně vyjádřen, nepůsobí stimulačně a nevyvolává závislost. Ve vysokých dávkách působí melperon antipsychoticky. Během dvou týdnů od zahájení léčby psychotické příznaky postupně ustupují. Při pokračování léčby dochází k dalšímu zlepšování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním užití je maximální koncentrace v séru dosaženo během 1-3 hodin (T_{max}). Vstřebávání melperonu není ovlivněno přijímanou potravou. Biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 60 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem melperonu (V_d) je přibližně 7-10 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 32 %.

Metabolismus

Melperon se v játrech metabolizuje poměrně rychle na psychofarmakologicky méně účinné a neúčinné metabolity. Pouze malá část melperonu se vylučuje v nezměněné formě. Metabolismus melperonu může být satureován. Saturace extenzivního first-pass metabolismu způsobuje nelineární farmakokinetiku. Po podání jednotlivé dávky 100 mg byly u zdravých dobrovolníků zjištěny o 50 % vyšší plazmatické hladiny, než byly očekávány.

Eliminace

Eliminační poločas melperonu $t_{1/2}$ =6-8 hodin. Melperon se vylučuje především ledvinami.

Starší pacienti

Studie porovnávací farmakokinetický profil u starších pacientů (73 - 74 let) ve srovnání s mladšími (< 40 let) jedinci prokázala, že tyto dvě skupiny mají podobné hodnoty C_{max} , T_{max} a $t_{1/2}$, ale u skupiny starších pacientů byla zaznamenána o 37 % nižší hodnota AUC_{0-12} . Mezi mladšími ($62,4 \pm 7,5$ kg) a staršími ($77,3 \pm 9,1$ kg) pacienty byl přibližný rozdíl 15 kg v tělesné hmotnosti. Při korekci u tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi těmito dvěma věkovými skupinami pro parametr AUC_{0-12} .

Pediatrická populace

Údaje nejsou k dispozici.

Porucha funkce jater

Údaje nejsou k dispozici.

Porucha funkce ledvin

Údaje nejsou k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Melperon má nízkou akutní toxicitu.

Ve studiích chronické toxicity se nevyskytly žádné nálezy, které by měly vliv na terapeutické užití melperonu.

Údaje získané v reprodukčních studiích nesvědčí pro ovlivnění fertility melperonem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

jádro tablety

monohydrát laktosy

mikrokrytalická celulóza

mastek

kyselina stearová 50%

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

povidon 25

potahová vrstva

mastek

hypromelosa

makrogol 6000

oxid titaničitý (E 171)

žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá HDPE lahvička s bílým HDPE šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost, krabička.

Velikost balení: 50 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medilink A/S

Klintehøj Vænge 6

3460 Birkerød

Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

68/1100/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 11. 1994

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 10. 2022