

24. februar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buronil, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

02818

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buronil

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 25 mg melperonhydrochlorid.

Hjælpestof: En tablet indeholder 98,26 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Runde, bikonvekse, lysegule, filmovertrukne tabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Psykotiske tilstande bortset fra depressioner.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

Individuel, 25-400 mg daglig, evt. op til 600 mg daglig fordelt på flere doser.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Kredsløbskollaps.
* CNS depression, som skyldes alkohol eller andet stof med CNS depressiv effekt.
* Komatøs tilstand.
* Hæmatologisk dyskrasi.
* Fæokromocytom.
* Svær leverinsufficiens.
* Ekstrapyramidale sygdomstilstande.
* Første trimester graviditet.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med antipsykotika. Patienter i behandling med antipsykotika har ofte erhvervede risikofaktorer for VTE. Derfor bør alle mulige risikofaktorer for VTE klarlægges før og under behandling med Buronil, og der bør tages forebyggende forholdsregler.

Patienter med følgende sygdomme/lidelser bør følges nøje under behandlingen:

* kardiovaskulære lidelser, bradykardi, hypokaliæmi eller familiær historie af QT-forlængelse, på grund af risiko for forværring af langt QT-syndrom.
* organisk hjernesyndrom.
* mental retardering.
* snævervinklet glaukom.
* prostatahypertrofi.
* myasthenia gravis.
* svært nedsat lever-og nyrefunktion.
* epilepsi og ved tilstande, som er prædisponerede for kramper (f.eks. alkoholafvænning og hjerneskade). På grund af risiko for nedsat krampetærskel og udløsning af kramper.
* ved samtidig behandling med andre antipsykotika og stoffer, som virker depressivt på centralnervesystemet, specielt alkohol, hypnotika (sovemedicin), phenobarbital og benzodiazepiner. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.5).
* ældre patienter med demensrelateret psykose, på grund af risiko for højere dødelighed.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom inhabilitet, påvirket bevidsthedsniveau og forhøjet serum kreatin phosphokinase er rapporteret for antipsykotika.

Hvis de nævnte symptomer opstår skal Buronil afbrydes. Symptomatisk behandling og brug af almindelige støtteforanstaltninger bør igangsættes. Dantrolen- og bromocriptin-behandling kan være en fordel. Symptomer kan vare i mere end en uge.

Buronil bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for apoplexi.

Der er set ca. 3 gange så stor risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med visse atypiske antipsykotika i randomiserede placebo-kontrollerede kliniske studier hos patienter med demens. Mekanismen bag den øgede risiko er ikke kendt. En øget risiko kan ikke udelukkes for andre antipsykotika eller i andre patientpopulationer.

Ældre patienter er især udsatte over for ortostatisk hypotension.

Patienter i langvarig behandling, især ved høje doser, bør følges omhyggeligt og evalueres regelmæssigt til bestemmelse af, hvorvidt vedligeholdelsesdosis kan nedsættes.

Buronil indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Atypiske antipsykotika kan forøge eller nedsætte virkningen af antihypertensive midler; den antihypertensive virkning af guanethidin og stoffer med lignende virkning reduceres.

Samtidig brug af atypiske antipsykotika og litium forhøjer risikoen for neurotoksicitet. Tricykliske antidepressiver og atypiske antipsykotika hæmmer gensidigt hinandens metabolisme.

Melperon kan modvirke virkningen af levodopa på grund af blokeringen af dopamin-receptorer i hjernen.

Studier har vist at melperon kan have en CYP2D6 inhiberende effekt og beslægtede lægemidler er vist at hæmme CYP3A4, hvilket kan påvirke metabolismen af alle lægemidler, som er substrat for disse enzymer.

Der tilrådes forsigtighed ved samtidig behandling med andre lægemidler, som kan forlænge QT-intervallet, såsom atypiske antipsykotika klasse 1A og III antiarytmika, moxifloxacin, erythromycin, methadon, mefloquin, tricykliske antidepressiva og lithium.

Samtidig medicinering med lægemidler, som kan forårsage øget elektrolytisk ubalance (hypokaliæmi) så som thiazide diuretika (hypokalemia), bør overvejes nøje, da disse øger risiko for maligne arytmier (se pkt.4.4).

Samtidig behandling med lægemidler, der kan øge koncentrationen af melperon i blodet, skal undgås.

Buronil kan forøge den supprimerende effekt på CNS, fremkaldt af andre CNS supprimerende midler som alkohol, hypnotika, sedativer eller stærke analgetika (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Buronil er kontraindiceret i første trimester og bør i øvrigt kun anvendes på klar indikation i resten af graviditeten.

Klinisk erfaring med brug til gravide kvinder er begrænset. Reproduktionsforsøg med dyr har ikke bevist en forøgelse af forekomster af fosterskader eller andre skadelige effekter på forplantningsprocessen. Melperon bør kun gives under graviditet, hvis fordelen for patienten skønnes at opveje den teoretiske risiko for fostret.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive melperon) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger inkluderende ekstrapyrimidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsforstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte monitoreres omhyggeligt.

Amning

Der foreligger ingen data.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Buronil kan især ved starten af behandlingen og ved øgning af dosis påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

**4.8 Bivirkninger**

Omkring 10 % af de behandlede patienter kan forvente at få bivirkninger. Den hyppigst forekommende bivirkning er initial sedation.

|  |  |
| --- | --- |
| **Undersøgelser**  Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)  Meget sjælden (<1/10.000)  Frekvens ikke kendt | Forhøjede transaminaseværdier.  Vægtøgning.  Forlænget QT-interval. |
| **Hjerte**  Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)  Frekvens ikke kendt | Ventrikulære arytmier –ventrikelflimmer, ventrikeltakykardi.    Hjertestop, torsade de pointes. |
| **Blod og lymfesystem**  Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Pancytopeni, agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni. |
| **Nervesystemet**  Meget almindelig (≥1/10)  Almindelig (≥1/100 til <1/10)  Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)  Meget sjælden (<1/10.000) | Initialt sederende, svimmelhed.  Parkinsonisme.  Dystoni, dyskinesi, hovedpine,  antikolinerg syndrom.  Tardiv dyskinesi (ved langtidsbehandling eller efter seponering) som kan være irreversibelt.  Malignt neuroleptikasyndrom. |
| **Øjne**  Frekvens ikke kendt | Lysfølsomhed. |
| **Mave-tarm-kanalen**  Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Mundtørhed, oftest forbigående. |
| **Hud og subkutane væv**  Meget sjælden (<1/10.000) | Stevens-Johnson's syndrom. |
| **Vaskulære sygdomme**  Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Ortostatisk hypotension. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  Frekvens ikke kendt | Pludselig uforklarlig død, ubehag i brystet. |
| **Lever og galdeveje**  Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Ikterus, intrahepatisk galdestase. |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode**  Frekvens ikke kendt | Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6). |
| **Det reproduktive system og mammae**  Meget sjælden (<1/10.000) | Galaktoré, gynækomasti, oligomenoré, amenoré, erektil dysfunktion. |

Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af pulmonær emboli og tilfælde af dyb venøs trombose, har været rapporteret under behandling med antipsykotika, inklusive Buronil.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Muskelrigiditet, tremor, dystoni, opistotonus, kloniske og toniske bevægelser, hypotoni, spythyperafsondring, miose, akatisi, somnolens, tab af bevidsthed, bradykardi og shock er blevet observeret efter overdosering med butyrofenoner. Forlænget QT-interval og tilfælde af svær arytmi, som har været fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med overdosis med atypiske antipsykotiske midler. Et ikke-fatalt tilfælde af Torsades de pointes er blevet rapporteret, sekundært til en overdosis på 1750 mg melperon. Enkelte fatale tilfælde efter massive overdoseringer af melperon er ligeledes blevet rapporteret efter markedsføring, men generelt har symptomerne været milde til moderate.

Behandling

Behandling er symptomatisk og støttende. Ventrikeltømning bør udføres så snart som muligt efter oral indtagelse, og aktivt kul kan administreres.

Foranstaltninger til at støtte det respiratoriske og det kardiovaskulære system bør iværksættes. Epinephrin (adrenal) bør ikke anvendes, da yderligere sænkning af blodtrykket kan være resultatet. Kramper kan behandles med diazepam og ekstrapyramidale symptomer med biperiden.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 05 AD 03. Psykoleptika, atypiske antipsykotika, butyrophenon.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Melperon er et atypisk antipsykotikum i butyrofenon-gruppen. Den antipsykotiske effekt af atypiske antipsykotika er relateret til deres dopamin-receptorers blokerende virkning, men der er muligvis ligeledes bidrag fra 5-HT (5-hydroxytryptamin) receptorblokade.

Melperon har en svag dopamin-receptorblokerende virkning i striatale dele. Modsat den lave bindingsaffinitet i corpus striatum, har melperone en høj affinitet til dopamin-receptorer i den limbiske pandelap. Dyreforsøg har ligeledes vist at melperon udøver sin virkning på 5-HT-systemet. Melperon blokerer kompetitivt centrale adrenerge alfareceptorer. Hæmningen er af kort varighed. Melperon har en lav antihistamin aktivitet og har næsten ingen affinitet for kolinerge muskarinreceptorer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oral administration resulterer i maksimale serumniveauer i løbet af 1-3 timer. Den gennemsnitlige orale biotilgængelighed er cirka 60 %, upåvirket af fødeindtagelse.

Fordeling

Det åbenlyse distributionsvolumen (Vd) er cirka. 7-10 l/kg. Plasmaproteinbindingen er cirka 32 %.

Biotransformation

Kun en lille procentdel af melperon udskilles uændret; størstedelen metaboliseres, primært til inaktive metabolitter. Metabolismen af melperon kan mættes. Med høje doser hos raske forsøgspersoner blev der målt højere plasmakoncentrationer end forventet.

Elimination

Elimineringshalveringstiden (t½) er omtrent 8 timer. Melperon udskilles primært gennem nyrerne.

Ældre patienter

Et forsøg, der sammenligner den farmakokinetiske profil hos ældre forsøgspersoner (73 – 74 år) sammenlignet med unge (< 40 år) forsøgspersoner, viste at de to grupper havde lignende Cmax, Tmax and T1/2-værdier, men en 37 % lavere AUC0-12 -værdi i gruppen af ældre deltagere.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen data.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Talcum

Stearinsyre

Silica, kolloid vandfri

Povidon

Magnesiumstearat

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Hypromellose

Macrogol 6000

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter anbrud: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

High-density polyethylen plastbeholder med skruelåg.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medilink A/S

Klintehøj Vænge 6

3460 Birkerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57131

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. oktober 1967 (overtrukne tabletter 25 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. februar 2022