

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BURONIL, 25 mg kaetud tabletid
BURONIL, 50 mg kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kaetud tablett sisaldab 25 mg või 50 mg melperoonvesinikkloriidi.
INN. *Melperonum*

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati.
Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tabletid.
25 mg tabletid on ümmargused, kaksikkumerad ja helekollased, läbimõõduga u 8,5 mm.
50 mg tabletid on ümmargused, kaksikkumerad ja valged, läbimõõduga u 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skisofreenia jt psühhosid.
Rahutusseisundid vaimse alaarengu, vanadusdementsuse ja alkoholi võõrutussündroomi korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Annus määratakse individuaalselt vastavalt patsiendi seisundile. Üldiselt alustatakse ravi väikeste annustega, mida suurendatakse võimalikult kiiresti optimaalse annuseni ravivastusest lähtuvalt.

Skisofreenia jt psühhosid.

Algannus on 100...300 mg ööpäevas, mida suurendatakse järk-järgult kuni optimaalse toime saavutamiseni. Sobiv annus on tavaliselt 300 mg ööpäevas, kuid vajalik võib olla kuni 800 mg ööpäevas. Säilitusannus on enamasti 100...200 mg ööpäevas.

Võõrutussündroom alkoholismi korral

150...400 mg ööpäevas, mis manustatakse 3...4 annuseks jagatuna ja mida vähendatakse järk-järgult, tavaliselt 25...50 mg-ni 3 korda ööpäevas.

Käitumishäired seoses vaimse alaarenguga

25 mg 3 korda ööpäevas, mida suurendatakse kuni optimaalse toime saavutamiseni.

Rahutusseisundid vanadusdementsuse korral

25...400 mg ööpäevas. Algannus on 25 mg 3 korda ööpäevas. Seejärel annust korrigeeritakse, et saavutada optimaalne terapeutiline toime. Öise rahutuse korral manustatakse 50...100 mg enne magamaminekut.

Manustamisviis

Tabletid tuleb võtta suukaudselt ja veega alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus ravimi toimeaine, teiste butürofenoonide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- vereringekollaps;
- kesknärvisüsteemi pidurdus ükskõik millisel põhjusel (nt mürgistuse tõttu alkoholist, barbituraatidest või opiaatidest);
- komatoossed seisundid;
- veredüsakraasiad;
- feokromotsütoom.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel võib tekkida maligne neuroleptikumisündroom (hüpertermia, lihasjäikus, teadvuse ebapüsivus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus). Risk on seda suurem, mida tugevatoimelisem on ravim. Patsientidel olemasoleva orgaanilise ajukahjustuse või vaimse arengu peetusega, samuti opiaate ja alkoholi kuritarvitavatel patsientidel on sündroom sagedamini lõppenud surmaga.

Sündroomi raviks tuleb manustada dantroleeni ja bromokriptiini (1 mg/kg intravenoosselt); neuroleptikumravi tuleb ära jätta. Sümptomid võivad püsida üle nädala pärast suukaudse neuroleptikumi ärajätmist.

Andmed melperooni kasutamise kohta lastel on piiratud.

Ettevaatusabinõud

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest, seega tuleb kõiki patsiente võimalike VTE riskifaktorite suhtes uurida enne ravi alustamist Buroniliga, ravi ajal ning võtta kasutusele meetmed VTE ära hoidmiseks.

Sarnaselt teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega peab melperooni kasutamisel ettevaatlik olema orgaanilise ajukahjustuse, krambiseisundite ja raske maksa- või neeruhaiguse või südame- ja veresoonkonna haiguse korral, samuti *myasthenia gravis*'e ja eesnäärme hüpertroofiaga patsientidel.

Randomiseeritud kliiniliste uuringute käigus on dementsetel patsientidel atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise korral täheldatud ligikaudu kolmekordset riski suurenemist tserebrovaskulaarsete häirete tekkeks. Selle riski suurenemise mehhanism ei ole teada. Kuigi selle riski suurenemist pole täheldatud melperooni puhul, ei saa seda välistada teiste atüüpiliste antipsühhootiliste ainete või muude patsientide populatsioonide puhul. Seepärast tuleb melperooni kasutada ettevaatusega insuldi riskifaktoritega patsientidel.

Dementsusega seotud psühhosiga eakate patsientide ravimisel atüüpiliste antipsühhootikumitega (aripiprasool, klosapiin, olansapiin, risperidoon, kvetiapiin ja ziprasidoon) on täheldatud ligikaudu kahekordset suremuse kasvu. Kuigi melperooni kasutamisel pole seda täheldatud, tuleb ravimit siiski kasutada ettevaatusega dementsusega seotud psühhooosi korral.

Atüüpiliste antipsühhootikumide, sealhulgas melperooni kasutamisel, esineb potentsiaalne risk QT-intervalli pikenemisele. Seepärast soovitatakse olla ettevaatlik ravides patsiente, kellel on esinenud bradükardiat, kardiovaskulaarseid haigusi või QT-intervalli pikenemist perekonnas. Tuleb vältida samaaegset ravi teiste antipsühhootikumidega.

Eakad patsiendid on predisponeeritud posturaalse hüpotensiooni suhtes.

Pikaajalist (eriti suurtes annustes) ravi saavaid patsiente tuleb regulaarselt jälgida ning võimalusel säilitusannust vähendada.

Tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega patsiendid, samuti laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid seda ravimit võtta.

Tabletid sisaldavad sahharoosi, mistõttu ei tohi harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid, samuti glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega või sukraas-isomaltasipuudulikkusega patsiendid seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Melperoon võib tugevdada alkoholi sedatiivset toimet ning barbituraatide jt kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite toimet.

Atüüpilised antipsühhootikumid võivad suurendada või vähendada antihüpertensiivsete ravimite toimet, väheneb guanetidiini jt sarnase toimega ravimite vererõhku langetav toime.

Samaaegsel liitiumi manustamisel suureneb neurotoksiline toime. Võib tekkida koostoime metoklopramiidi ja piperasiiniga.

Tritsüklilised antidepressandid ja neuroleptikumid pärsivad teineteise metabolismi.

Melperoon võib mõjutada levodopa toimet aju dopamiinireseptoreid blokeeriva toime tõttu.

Mõned uuringud on näidanud, et melperoon võib olla CYP2D6 inhibiitor ja seotud ravimid on inhibeerinud CYP3A4, mis võib muuta mis tahes ravimite, mis on nende ensüümide substraadid, metabolismi. Seepärast soovitakse olla ettevaatlik teiste ravimitega samaaegse ravi korral, mis võivad pikendada QT-intervalli, nagu atüüpilised antipsühhootikumid, klass IA ja III antiarütmikumid, moksifloksatsiin, erütromütsiin, metadoon, meflokviiin, tritsüklilised antidepressandid, liitium või tsisapriid. Samaaegne ravi ravimitega, mis võivad muuta elektrolüütide tasakaalu, nagu tiasiiddiureetikumid (hüpokaleemia), tuleb arvesse võtta, kuna see suurendab maliigsete arütmiate riski. Samaaegset ravi ravimitega, mis võivad suurendada melperooni kontsentratsiooni veres, tuleb vältida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kliiniline kogemus ravimi kasutamise osas rasedatel on vähene. Reproduktiivfunktsiooni uuringud loomadega ei ole näidanud lootekahjustuste ega muude reproduktiivsust kahjustavate toimete esinemissageduse suurenemist.

Vastsündinutel, kes on antipsühhootikumidega (sh Buronil) kokku puutunud raseduse kolmanda trimestri ajal, on kõrvaltoimete tekkerisk, sh ekstrapüramidaalsed reaktsioonid ja/või ärajätku sümptomid, mille raskusaste ja kestus võivad pärast sünnitust olla erinevad. Täheldatud on agiteeritust, hüpertooniat, hüpotooniat, treemorit, unisust, respiratoorseid häireid või häireid toitumisel. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Melperooni tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku ohu lootele.

Ei ole teada, kas melperoon eritub rinnapiima, seetõttu on vajalik ettevaatus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Melperoon on sedatiivse toimega ravim. Patsientidel, kes saavad psühhotroopset ravi, võib väheneda tähelepanu- ja keskendumisvõime, mis võib olla tingitud haigusest endast, ravimist või mõlemast ning patsiente tuleb hoiatada, et see võib mõjutada nende sõidukijuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on tavaliselt kerged ja enamikel juhtudel annusest sõltuvad.

Kliinilised uuringud

Kliinilistes uuringutes on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid

Gastrointestinaalsed häired Sage (>1/100 kuni <1/10)	Suukuivus, enamasti mööduv.
Närvisüsteemi häired: Väga sage (> 1/10) Sage (>1/100 kuni <1/10) Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Sedatsioon ravi alguses. Suukuivus, enamasti mööduv; parkinsonism, pearinglus. Peavalu, akuutne düstoonia ja akatiisia.
Maksa- ja sapiteede häired Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kolestaas, ikterus
Südame häired Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Ortostaatiline hüpotensioon
Vere ja lümfisüsteemi häired Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Leukopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, pantsütopeenia.

Turuletulekujärgsed kogemused

Melperooni turuletulekujärgselt on täheldatud järgmisi kõrvalnähte, nende kõrvalnähtude esinemissagedused ei ole teada.

- Südameseiskus,
- maliigne neuroleptiline sündroom,
- QT-intervalli pikenemine,
- Stevensi-Johnsoni sündroom,
- äkksurm,
- tardiivdüskineesia,
- ventrikulaarne arütmia,
- vatsakeste virvendus,
- vatsakeste tahhükardia,
- rasedus-, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid: ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6).

Antipsühhootiliste ravimite, sealhulgas melperooni kasutamise korral on teatatud venoossest trombembooliast, sealhulgas pulmonaalse embolismi ja süvaveenide tromboosi juhtudest.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid. Lihasjäikus, treemor, düstoonia, opistotoonus, kloonilised ja toonilised krampid, hüpotoonia, süljeerituse suurenemine, mioos, motoorne rahutus, somnolentsus, teadvuse kaotus, bradükardia ja šokk.

Teadaolevalt on esinenud üks mitfefataalne *torsades de pointes* juhtum 1750 mg melperooni annustamise järgselt ning mõned surmajuhtumid melperooni raske üleannustamise korral, kuid üldjuhtudel on sümptomid olnud kas kerged või mõõdukad.

Ravi

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Maoloputus tuleb teha võimalikult kiiresti pärast ravimi suukaudset manustamist, samuti võib manustada aktiivsütt. Jälgida respiratoorse ja kardiovaskulaarsüsteemi parameetreid. Adrenaliini ei tohi kasutada, kuna selle tagajärjel võib vererõhk veelgi langeda. Krambiraviks võib kasutada diasepaami ja ekstrapüramidaalhäirete korral biperideeni.

Enamasti on melperooni üleannustamise mõju olnud kerge kuni mõõdukas (nt täiskasvanu, kes manustas 1250 mg ravimit, koges mõõdukat mürgistust).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Antipsühhootilised ained, butürofenooni derivaadid, ATC-kood: N05AD03

Melperoon on butürofenoonrühma atüüpiline antipsühhootikum. Neuroleptikumide antipsühhootiline toime põhineb nende dopamiini- ja arvatavasti ka serotoniinireseptorite blokeerimisel. Melperoon blokeerib nõrgalt dopamiinireseptoreid striatumis, mistõttu on tardiivse düskineesia ja ekstrapüramidaalhäirete tekke oht väike. Oluliselt suurem on afiinsus limbilise süsteemi dopamiinireseptorite suhtes. Loomkatsed on näidanud, et melperoon blokeerib konkureerivalt ja lühiajaliselt tsentraalseid α -adrenoretseptoreid.

Melperoonil on nõrk antihistamiinne toime ja tal peaaegu puudub afiinsus koliinergiliste muskariinireseptorite suhtes.

Kliinilises praktikas on melperoon olnud efektiivne segasusseisundite ja rahutuse korral, eriti eakatel patsientidel. Rahustav toime on kasulik alkohoolikute puhul. Suurtes annustes on melperoonil antipsühhootiline toime. Tal on vähem väljendunud sedatiivne toime ning puudub eufooriline ja sõltuvust põhjustav toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas u 1...3 tunni pärast. Keskmine biosaadavus on u 60%, see ei sõltu söögiaegadest.

Jaotuvusruumala (V_d) on u 7-10 L/kg. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 32%.

Ainult väike osa melperoonist eritub muutumatul kujul, suurem osa metaboliseerub peamiselt inaktiivseteks metaboliitideks. Melperooni metabolismi kiirus on limiteeritud, suurte annuste manustamisel tervetele uuritavatele täheldati oodatust kõrgemaid plasmakontsentratsioone.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on u 8 tundi. Melperoon eritub peamiselt neerude kaudu.

Eakad patsiendid. Uuring, mis võrdles eakate (aastates 73...74) uuringus osalejate farmakokineetilist profiili nooremate (<40 aastat) uuringus osalejate omaga, näitas, et kahel grupil on sarnased C_{max} , T_{max} ja $t_{1/2}$ väärtused, kuid 37% madalam AUC_{0-12} väärtus eakate grupis.

Maksafunktsiooni häirega patsiendid. Andmed puuduvad.

Neerufunktsiooni häirega patsiendid. Andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Melperoonil on madal ägeda mürgistuse potentsiaal. Kroonilise mürgistuse uuringutes puudusid ravimi terapeutiliste annuste kasutamisel kahjulikud toimed.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringute andmete põhjal ei oma melperoon kahjulikke toimeid fertiilses eas naistele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

25 mg kaetud tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, stearhape, talk, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat. Kate: sahharoos, povidoon, talk, värvained titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), läige - karnaubavaha.

50 mg kaetud tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, povidoon, talk, stearhape, kolloidne veevaba ränidioksiid. Kate: sahharoos, povidoon, värvaine titaandioksiid (E 171), läige - karnaubavaha.

6.2 Sobimatus

Ei ole asjakohane.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Toatemperatuuril (alla 25 °C), valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kaetud tabletid, 100 tk III tüüpi merevaik-kollases klaaspudelis, mis on suletud tihendi ja madala tihedusega polüetüleenist valge korgiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medilink A/S
Gammelmosevej 176A
2800 Kongens Lyngby
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Buronil 25 mg: 226798
Buronil 50 mg: 226898

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

24.03.1993/30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2012