

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melperon Aristo 10 mg Filmtabletten
 Melperon Aristo 25 mg Filmtabletten
 Melperon Aristo 50 mg Filmtabletten
 Melperon Aristo 100 mg Filmtabletten
 Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Melperon Aristo 10 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 10 mg Melperonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 51,30 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Melperon Aristo 25 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 25 mg Melperonhydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 128,25 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Melperon Aristo 50 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 50 mg Melperonhydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 114,00 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Melperon Aristo 100 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 100 mg Melperonhydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Jede Filmtablette enthält 228,00 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen
 5 ml Lösung enthalten 25 mg Melperonhydrochlorid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Dieses Arzneimittel enthält 560 mg Sorbitol pro 5 ml Lösung zum Einnehmen.
 Dieses Arzneimittel enthält 8,70 mg Propylenglycol pro 5 ml Lösung zum Einnehmen.
 Dieses Arzneimittel enthält 0,25 mg Alkohol (Ethanol) pro 5 ml Lösung zum Einnehmen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Melperon Aristo 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten
 Gelbe bis leicht bräunliche Filmtabletten

Melperon Aristo 100 mg Filmtabletten
 Gelbe bis leicht bräunliche Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe
 Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen
 Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei

- Patienten der Geriatrie und Psychiatrie;
- Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen (wenn Tranquilizer wegen Unverträglichkeit oder Abhängigkeitsgefahr nicht angewendet werden können);
- Alkohol-Krankheit.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und Darreichungsform müssen an die individuelle Reaktionslage, Alter und Gewicht des Patienten sowie Art und Schwere des Krankheitsbildes angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Melperon Aristo ist kontraindiziert bei Kindern unter 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium und Melperon sollten beide Arzneimittel so niedrig wie möglich dosiert werden.

Dosierung

Für eine milde beruhigende und vorwiegend angstlösende Wirkung mit Verbesserung der Stimmungslage reichen im Allgemeinen 25 bis 75 mg Melperonhydrochlorid pro Tag aus.

Die Tagesdosis beträgt bei unruhigen und verwirrten Patienten zu Beginn der Behandlung 50 bis 100 mg Melperonhydrochlorid, erforderlichenfalls kann sie innerhalb mehrerer Tage auf bis zu 200 mg Melperonhydrochlorid gesteigert werden.

Für höhere Dosierungen stehen erforderlichenfalls Präparate mit höherem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Bei schweren Unruhe- und Verwirrheitszuständen mit Aggressivität sowie wahnhaften und halluzinatorischen Zuständen kann die Tagesdosis auf bis zu 400 mg Melperonhydrochlorid heraufgesetzt werden.

Auch dafür stehen Arzneimittel mit einem höheren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Die Tagesdosis ist auf mehrere Einzelgaben zu verteilen, die am besten nach den Mahlzeiten bzw. vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Zur Erzielung eines stärker beruhigenden Effektes kann am Abend eine höhere Dosis gewählt werden.

Ältere Patienten

Eine Pharmakotherapie ist bei geriatrischen Patienten aufgrund der meist höheren Empfindlichkeit auf Medikamente vorsichtig durchzuführen. Oft reicht eine niedrige Dosis aus.

Patienten mit Nieren-, Leber- und Kreislaufunktionsstörungen

Bei anamnestisch bekannten Nieren-, Leber- und Kreislaufunktionsstörungen sollten Melperon Aristo Filmtabletten vorsichtig dosiert und die entsprechenden Funktionen in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Art und Dauer der Anwendung

Melperon Aristo Filmtabletten

Die Filmtabletten sind mit Flüssigkeit einzunehmen. Eine Einnahme mit Kaffee, Tee und Milch ist zu vermeiden.

Die Therapie mit Melperon kann normalerweise zeitlich unbegrenzt fortgeführt werden. Die erwünschten antipsychotischen Effekte treten manchmal erst nach einer zwei- bis dreiwöchigen Therapie auf, im Einzelfall kann dann eine Dosisreduzierung vorgenommen werden.

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

Zur Dosierung des Arzneimittels wird der beiliegende Messbecher bis zur entsprechenden Markierung gefüllt. Zur Dosierung von 40 ml werden 2 mal 20 ml eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Butyrophenone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuten Vergiftungen und komatösen Zuständen durch Alkohol, Opiate, Hypnotika oder zentral dämpfende Psychopharmaka
- hochgradiger Leberinsuffizienz
- anamnestisch bekanntem malignen Neuroleptika-Syndrom.

zusätzlich für Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen:

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat.

Kinder unter 12 Jahren dürfen nicht mit Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen dürfen nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- kardialer Vorschädigung
- nicht-pharmakogenen Parkinson-Syndromen
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Thrombozytopenie)
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langem QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).

Melperon Aristo 10/25/50/100 mg Filmtabletten

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Aufgrund dieser Risiken ist im Einzelfall durch den behandelnden Arzt zu prüfen, ob Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenzerkrankungen zusammenhängen, angewendet werden soll.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

Patienten/Pflegepersonal sollten dazu angehalten werden, dass sie Anzeichen für ein mögliches zerebrovaskuläres Ereignis wie plötzliche Erschlaffung, Taubheit in Gesicht, Armen oder Beinen sowie Sprach- oder Sehstörungen unverzüglich an den behandelnden Arzt berichten sollen. Unverzüglich sind alle Behandlungsmöglichkeiten oder ein Abbruch der Therapie mit Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen in Betracht zu ziehen.

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das Dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt.

Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Weitere Hinweise

Klinische Hinweise zeigen, dass Melperon bei Krampfzeichen im EEG sowie bei klinischer Krampfanamnese eine die antikonvulsive Therapie unterstützende Wirkung hat. Anfallsranke sollten dennoch nur unter Beibehaltung der antikonvulsiven Therapie mit Melperon behandelt werden.

Eine Pharmakotherapie ist bei geriatrischen Patienten aufgrund der meist höheren Emp-

findlichkeit gegenüber Medikamenten vorsichtig durchzuführen. Oft reicht eine niedrige Dosis aus.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Verschädigung des Herzens können Störungen der Erregungsleitung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion wird empfohlen.

Über Spätdyskinesien im Zusammenhang mit der Anwendung von Melperon, gemeinsam mit anderen potentiell Spätdyskinesien auslösenden Pharmaka, wurde nur in Einzelfällen berichtet.

Obleich die Prävalenz von Spätdyskinesien durch Neuroleptika noch nicht hinreichend erforscht ist, scheint es so, dass ältere Patienten, insbesondere ältere Frauen, dafür besonders prädisponiert sind. Das Risiko der Spätdyskinesien nimmt vermutlich mit der Therapiedauer und der Höhe der neuroleptischen Dosierung zu. Allerdings kann sich eine Spätdyskinesie auch schon nach kurzer Behandlungsdauer und niedriger Dosierung entwickeln. Die neuroleptische Behandlung selbst kann die Symptome einer beginnenden Spätdyskinesie zunächst maskieren. Nach Absetzen der Medikation tritt diese dann sichtbar in Erscheinung.

Vor einer Behandlung mit Melperon ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei von der Norm abweichenden Blutwerten darf eine Behandlung mit Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen nur bei zwingender Notwendigkeit und unter häufigen Blutbildkontrollen erfolgen.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein malignes Neuroleptika-Syndrom zu denken (siehe Abschnitt 4.8), das nicht selten als Katatonie fehlagnostiziert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamenten-anamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Während der Behandlung mit Melperon kann es in Einzelfällen zu Agranulozytose kommen. Die Patienten sollten angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen, insbesondere, wenn diese Symptome innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der medikamentösen Behandlung auftreten, keine Selbstmedikation mit Analgetika durchzuführen, sondern sofort ihren behandelnden Arzt aufzusuchen.

Melperon Aristo Filmtabletten

Melperon Aristo Filmtabletten enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Melperon Aristo Filmtabletten nicht einnehmen.

Melperon Aristo Filmtabletten enthalten Natrium

Melperon Aristo Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen enthält Sorbitol

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen enthält Ethanol

Die Menge in 5 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen enthält Natrium

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5,22 mg Natrium pro 5 ml Lösung zum Einnehmen, entsprechend 0,28 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Melperon kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung führen.

Bei kombinierter Anwendung mit zentraldämpfenden Pharmaka (Schlafmittel, Schmerzmittel, andere Psychopharmaka, Antihistaminika) kann es zu verstärkter Sedierung und Atemdepression kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe mit trizyklischen Antidepressiva kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen.

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Medikamenten kann bei gleichzeitiger Einnahme von Melperon verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Dopaminagonisten (z. B. Levodopa oder Lisurid) kann die Wirkung des Dopaminagonisten abgeschwächt werden.

Bei kombinierter Anwendung von Neuroleptika und Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid) kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen Wirkungen kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Melperon mit Medikamenten, die eine anticholinerge Wirkung besitzen (z. B. Atropin), kann diese Wirkung verstärkt werden. Diese kann sich in Sehstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, beschleunigtem Herzschlag, Verstopfung, Beschwerden beim Wasserlassen, Störungen der Speichelsekretion, Sprechblockade, Gedächtnisstörungen oder vermindertem Schwitzen äußern.

Obwohl es unter Melperon nur zu einer relativ geringen und kurzfristigen Erhöhung des Prolaktin-Spiegels kommt, kann die Wirkung von Prolaktinhemmern, wie z. B. Gonadorelin, abgeschwächt werden. Diese Wechselwirkung wurde unter Melperon zwar bisher nicht beobachtet, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Makrolid-Antibiotika, Antihistaminika), zu einer Hypokaliämie führen (z. B. bestimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Melperon hemmen können (z. B. Cimetidin, Fluoxetin) ist zu vermeiden.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden unter Melperon bisher nicht beobachtet, können aber aufgrund der α -adrenergen Wirkung nicht ausgeschlossen werden:

- Stimulantien vom Amphetamin-Typ: Verminderung des stimulierenden Effektes des Amphetamins; Verminderung des antipsychotischen Effektes von Melperon
- Epinephrin (Adrenalin): Paradoxe Hypotension, Tachykardie
- Phenylephrin: Wirkungsabschwächung von Phenylephrin
- Dopamin: Durch Melperon kann die periphere Vasodilatation (z. B. A. renalis) bzw. bei hoher Dosis von Dopamin die Vaso-
konstriktion antagonisiert werden.

Butyrophenone können mit Kaffee, Tee und Milch schwerlösliche Komplexe bilden. Dadurch kann die Resorption von Melperon beeinträchtigt, und so dessen Wirkung abgeschwächt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Melperon liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher sollen Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen in der Schwangerschaft nicht verordnet werden.

Falls Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben werden, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Melperon) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können.

Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, in welchem Ausmaß der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, muss abgestellt werden, wenn eine Anwendung während der Stillzeit zwingend erforderlich ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten – zumindest während der ersten Phase der Behandlung – ganz unterbleiben.

Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Therapeutische Dosen haben in der Regel keinen oder nur einen geringen Einfluss auf Atmung, Kreislauf, Verdauung, Harnausscheidung und Leberfunktion.

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann Müdigkeit auftreten.

Bei der Behandlung mit Melperon können, insbesondere zu Beginn der Behandlung bzw. bei höherer Dosierung, Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auftreten.

Melperon kann das QT-Intervall im EKG verlängern; u. U. können Torsades de Pointes auftreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Melperon Aristo Filmtabletten/Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen abzubrechen.

Bei Patienten mit Erkrankungen des Herzens sollten deshalb regelmäßig EKG-Kontrollen durchgeführt werden.

Insbesondere bei hoher Dosierung oder bei besonderer individueller Reaktionsbereitschaft können Störungen im Bereich der unwillkürlichen Bewegungsabläufe (extrapyramidale Begleitsymptome) auftreten, die sich in Form von Frühdyskinesien (krampfartiges Herausstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlundmuskulatur, okulogyre Krisen, Schiefhals, Versteifungen der Rückenmuskulatur, Kiefermuskelkrämpfe), einem Parkinson-Syndrom (Zittern, Steifigkeit) und Akathisie (Bewegungsunruhe) manifestieren können.

Frühdyskinesien und Parkinson-Syndrome sind durch Dosisreduktion und/oder Verabreichung von anticholinergen Antiparkinson-Mitteln (z. B. Biperiden) beherrschbar. Diese Symptome sind nach Absetzen des Neuroleptikums voll reversibel. Die Behandlung der Akathisie ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden, bei Erfolglosigkeit kann ein Therapieversuch mit Sedativa, Biperiden, Hypnotika oder Beta-Rezeptorenblockern durchgeführt werden.

Einzelfälle von Spätdyskinesien sind im Zusammenhang mit der Behandlung mit Melperon aufgetreten. Jedoch wurde in allen Fällen gleichzeitig oder früher mit anderen Pharmaka, für die diese Nebenwirkung bekannt ist, behandelt. Eine gesicherte The-

rapie dieser Nebenwirkung ist derzeit nicht bekannt.

Außerdem können passagere Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten, Abflussstörungen der Galle (intrahepatische Cholestase), Ikterus auftreten.

Darüber hinaus wurde über allergische Hautreaktionen (Exantheme) während der Therapie mit Butyrophenonen berichtet.

Blutzellschäden in Form von Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, oder Agranulozytose, können vorkommen (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Neuroleptika, wurde auch während einer Behandlung mit Melperon ein malignes neuroleptisches Syndrom beobachtet, eine seltene, idiosynkratische Reaktion, die durch Hyperthermie, generalisierte Muskelrigidität, Kreislauf- und Bewusstseinsstörungen gekennzeichnet ist. Hyperthermie ist oft ein frühes Warnzeichen dieses Syndroms. Die antipsychotische Medikation sollte sofort beendet und intensivmedizinische Maßnahmen eingeleitet werden.

Vereinzelt können Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen und Gewichtszunahme auftreten.

Das Auftreten von Regulationsstörungen der Körpertemperatur, Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendruckes, Obstipation und Miktionsstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Appetitverlust können nicht ausgeschlossen werden.

Bei Immobilisierung, Bettlägerigkeit und/oder entsprechender Prädisposition ist bei allen sedierenden Psychopharmaka, so auch bei Melperon, die Gefahr einer Thrombose in Bein- und Beckenvenen zu beachten. Mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) wurden berichtet: Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)

Das Auftreten einer ausgeprägten Hyponatriämie kann nicht ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6.)

Zusätzlich für Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

Melperon Aristo 10/25/50/100 mg Filmtabletten

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wegen der großen therapeutischen Breite von Melperon treten Intoxikationen nur bei massiver Überdosierung auf. Nicht alle aufgeführten Symptome wurden bei einer Intoxikation mit Melperon beobachtet, können aber aufgrund des Wirkprofils nicht ausgeschlossen werden.

Symptome einer Intoxikation:

- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit;
- anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention;
- kardiovaskulär: Hypotension, Tachykardie oder Bradykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, Herz- und Kreislaufversagen;
- Hyperthermie oder Hypothermie;
- schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen;
- selten respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie.

Therapie einer Intoxikation:

Die Therapie erfolgt symptomatisch, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

- Wegen der schnellen Resorption ist eine Magenspülung nur in früh erkannten Fällen sinnvoll. Forcierte Diurese oder Dialyse sind aufgrund des hohen Verteilungsvolumens wenig hilfreich.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i.v.; eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann die Intubation erschweren, in diesem Fall kann ein kurzwirksames Muskelrelaxans angewendet werden.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel. Auch Betaagonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Bei Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Butyrophenon-Derivate, ATC-Code: N05AD03

Melperon ist ein schwach bis mittelstark wirksames Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone. Wie im Tierversuch gezeigt wurde, rufen Butyrophenone eine Blockade der Dopaminrezeptoren hervor und verringern dadurch die Wirkung des Dopamins als Überträgersubstanz. Melperon zeigt bei In-vitro-Versuchen eine um etwa

den Faktor 200 schwächere Affinität zu D₂-Rezeptoren als Haloperidol. In vitro zeigt Melperon eine im Vergleich zur antidopaminergen Wirkung starke Antiserotonin-Wirkung.

Sowohl die zentrale, als auch die periphere anticholinerge und antihistaminerge Wirkung von Melperon ist kaum messbar.

Melperon führt dosisabhängig zunächst zu einer affektiven Entspannung mit erhöhter Schlabbereitschaft, und erst bei höheren Dosierungen tritt eine antipsychotische Wirkung im Sinne einer Beeinflussung von Sinnestäuschungen, Wahnvorstellungen und Autismus ein.

Neben diesen für schwach potente Neuroleptika typischen Hauptwirkungen sind für Melperon muskelrelaxierende sowie antiarrhythmische Wirkungen beschrieben worden.

Melperon verlängert im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich im Tierversuch und beim Menschen die Dauer des Aktionspotenzials und wird daher als Klasse-III-Antiarrhythmikum eingestuft.

Im Gegensatz zu anderen Neuroleptika hat Melperon in therapeutischen Dosen keinen negativen Einfluss auf die Höhe der zerebralen Krampfschwelle; Untersuchungen deuten darauf hin, dass es bei Anwendung im therapeutischen Dosisbereich eher zu einer geringgradigen Anhebung der Krampfschwelle kommt.

Die Wirkung auf das extrapyramidal-motorische System ist bei Melperon nur schwach ausgeprägt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Melperon wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert und unterliegt einem hohen First-pass-Effekt.

Maximale Plasmakonzentrationen wurden bei oraler Verabreichung nach 1 bis 1,5 Stunden gemessen. Nach intramuskulärer Injektion werden maximale Plasmaspiegel bereits nach 30 Minuten erreicht.

Höhere Dosen führen zu einem nichtlinearen, relativ stärkeren Anstieg der maximalen Plasmakonzentration, der wahrscheinlich auf eine Sättigung der hepatischen Metabolisierung zurückzuführen ist.

Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 50 % (davon 18 % an Serumalbumin); das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe bei 7 bis 10 l/kg KG. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe ca. 60 %.

Resorption und Serumkonzentration werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Melperon wird rasch und nahezu vollständig in der Leber metabolisiert; im Tierversuch konnten im Urin eine Reihe von Metaboliten nachgewiesen werden; 5 bis 10 % der Substanz werden renal unverändert eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Applikation wurde bei Einzelmalgabe mit 4–6 Stunden ermittelt, bei wiederholter Gabe steigt die Eliminationshalbwertszeit auf etwa 6–8 Stunden an. Nach intramuskulärer Applikation liegt die Plasma-Halbwertszeit bei ca. 6 Stunden.

Es liegen keine Angaben darüber vor, ob die Metabolisierung von Melperon durch enzyminduzierende Substanzen (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) beschleunigt wird, wie das von anderen Butyrophenonderivaten bekannt ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxische Wirkungen von Melperon betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem, das vegetative Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (siehe Abschnitt 4.9). Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden ergaben dosisabhängig Störungen der Körpergewichtsentwicklung sowie vorwiegend neurologische Symptome (Sedierung, Salivation, Ptosis, Ataxie und Koordinationsstörungen). Hohe Dosen verursachten darüber hinaus vereinzelt Hypothermie, Hyperpnoe, Kollaps und Krämpfe.

Bisherige *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur genetischen Toxikologie mit Melperon verliefen negativ. Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorverzeugendes Potential.

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ergeben. Eine Fertilitätsstudie mit Beurteilung der postnatalen Entwicklung der Nachkommen an Ratten ergab eine verminderte Paarungsbereitschaft und eine Verlängerung der Tragzeit bei den behandelten Elterntieren. Die Fertilität war weder bei den Elterntieren noch bei den Nachkommen beeinträchtigt. Die Jungtiere zeigten normale Wachstums- und Überlebensraten. Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit vor.

Melperon wirkt am Herzen wie ein Klasse-III-Antiarrhythmikum und verlängert im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich (10⁻⁶ M) die kardiale Aktionspotentialdauer in vitro. Durch die Verzögerung der kardialen Repolarisation können bestimmte Formen von ventrikulären Herzrhythmusstörungen bis zum Kammerflimmern auslöst werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Melperon Aristo Filmtabletten

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Macrogol 6000
Polysorbat 20
Calciumcarbonat
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Hypromellose

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

Die sonstigen Bestandteile sind:

Carmellose-Natrium
wasserfreie Citronensäure (Ph. Eur.)
Sorbitol-Lösung 70% (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.)

Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) [E 216]
 Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) [E 218]
 Aroma Tropica (enthält Ethanol und Propylenglycol)
 gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Melperon Aristo 10 mg Filmtabletten
 2 Jahre.

Melperon Aristo 25 mg Filmtabletten
 4 Jahre.

Melperon Aristo 50 mg Filmtabletten
 2 Jahre.

Melperon Aristo 100 mg Filmtabletten
 4 Jahre.

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen
 3 Jahre.

Nach Anbruch 12 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Melperon Aristo Filmtabletten
 PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen:
 20, 50 und 100 Filmtabletten
 Klinikpackung 250 (5 × 50 Filmtabletten)
 und 1000 (10 × 100 Filmtabletten)

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

Braunglas-Flaschen (Glasart III) mit einem kindergesicherten Verschluss

Packungsgrößen:
 100 ml, 200 ml und 300 ml Lösung zum Einnehmen mit 5 mg/ml Melperonhydrochlorid
 Klinikpackung (20 × 300 ml)
 Bündelpackungen (2 × 100 ml und 3 × 100 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: + 49 30 71094 4200
 Fax: + 49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Melperon Aristo 10 mg Filmtabletten
 45326.00.00

Melperon Aristo 25 mg Filmtabletten
 37926.00.01

Melperon Aristo 50 mg Filmtabletten
 45326.01.00

Melperon Aristo 100 mg Filmtabletten
 37926.01.01

Melperon Aristo 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen
 37926.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 Melperon Aristo 10 mg Filmtabletten
 24. August 2001

Melperon Aristo 25 mg Filmtabletten
 07. Juli 1998

Melperon Aristo 50 mg Filmtabletten
 18. September 2001

Melperon Aristo 100 mg Filmtabletten
 07. Juli 1998

Melperon Aristo 25 mg/ 5 ml Lösung zum Einnehmen
 07. Juli 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Melperon Aristo 10 mg Filmtabletten
 10. April 2008

Melperon Aristo 25 mg Filmtabletten
 01. Dezember 2004

Melperon Aristo 50 mg Filmtabletten
 10. April 2008

Melperon Aristo 100 mg Filmtabletten
 01. Dezember 2004

Melperon Aristo 25 mg/ 5 ml Lösung zum Einnehmen
 01. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

03/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin