

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melperon - 1 A Pharma 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

Melperonhydrochlorid 25 mg/5 ml, entsprechend Melperon 22 mg/5 ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 25 mg Melperonhydrochlorid (entsprechend 22 mg Melperon).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Dieses Arzneimittel enthält 112 mg Sorbitol pro Milliliter Lösung zum Einnehmen.
- Dieses Arzneimittel enthält 0.70 mg Methyl-4-hydroxybenzoat und 0.30 mg Propyl-4-hydroxybenzoat pro Milliliter Lösung zum Einnehmen.
- Dieses Arzneimittel enthält 0,00158 mg Benzylalkohol pro Milliliter Lösung zum Einnehmen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Lösung

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

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 - 1 A Pharma ist kontraindiziert bei Kindern unter 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium und Melperon - 1 A Pharma sollten beide Medikamente so niedrig wie möglich dosiert werden.

Dosierung

Für eine milde beruhigende und vorwiegend angstlösende Wirkung mit Verbesserung der Stimmungslage reichen im Allgemeinen 25-75 mg Melperonhydrochlorid (entsprechend 5-15 ml Melperon - 1 A Pharma) pro Tag aus.

Die Tagesdosis beträgt bei unruhigen und verwirrten Patienten zu Beginn der Behandlung 50-100 mg Melperonhydrochlorid (entsprechend 10-20 ml Melperon - 1 A Pharma); erforderlichenfalls kann sie innerhalb mehrerer Tage auf bis zu 200 mg Melperonhydrochlorid (entsprechend 40 ml Melperon - 1 A Pharma) pro Tag gesteigert werden.

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

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.

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

Bei anamnestisch bekannten Nieren-, Leber- und Kreislauffunktionsstörungen sollte Melperon - 1 A Pharma vorsichtig dosiert und die entsprechenden Funktionen in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Einteilungen des Messbechers

2 ml Lösung	≙	10 mg Melperonhydrochlorid
2,5 ml Lösung	≙	12,5 mg Melperonhydrochlorid
4 ml Lösung	≙	20 mg Melperonhydrochlorid
5 ml Lösung	≙	25 mg Melperonhydrochlorid
10 ml Lösung	≙	50 mg Melperonhydrochlorid
15 ml Lösung	≙	75 mg Melperonhydrochlorid
20 ml Lösung	≙	100 mg Melperonhydrochlorid
25 ml Lösung	≙	125 mg Melperonhydrochlorid
30 ml Lösung	≙	150 mg Melperonhydrochlorid

Zur Dosierung des Arzneimittels wird der beiliegende Messbecher bis zur entsprechenden Markierung gefüllt. Zur Dosierung von 40 ml werden 2-mal 20 ml eingenommen, zur Dosierung von 60 ml werden 3-mal 20 ml eingenommen, zur Dosierung von 80 ml werden 4-mal 20 ml eingenommen.

Art der Anwendung

Melperon - 1 A Pharma ist mit Flüssigkeit einzunehmen. Eine Einnahme mit Kaffee, Tee oder Milch ist zu vermeiden.

Die Therapie mit Melperon kann normalerweise zeitlich unbegrenzt fortgeführt werden. Die erwünschten antipsychotischen Effekte treten manchmal erst nach einer 2- bis 3-wöchigen Therapie auf; im Einzelfall kann dann eine Dosisreduzierung vorgenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Melperon - 1 A Pharma darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Butyrophenone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Vergiftungen und komatösen Zuständen durch Alkohol, Opiate, Hypnotika oder zentral dämpfende Psychopharmaka
- bei hochgradiger Leberinsuffizienz
- bei anamnestisch bekanntem malignem Neuroleptika-Syndrom
- von Kindern unter 12 Jahren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Melperon - 1 A Pharma darf 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 langen 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)

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikopatienten

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

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

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 - 1 A Pharma zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenzerkrankungen zusammen hängen, angewendet werden soll.

Patienten/Pflegepersonal sollte(n) 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 - 1 A Pharma in Betracht zu ziehen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

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 - 1 A Pharma sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Über Spätdyskinesien im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Melperon, gemeinsam mit anderen potenziell Spätdyskinesien auslösenden Pharmaka, wurde nur in Einzelfällen berichtet. Obgleich 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 - 1 A Pharma nur bei zwingender Notwendigkeit und unter häufigen Blutbildkontrollen erfolgen.

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein malignes neuroleptisches Syndrom zu denken (siehe Abschnitt 4.8), welches nicht selten als Katatonie fehldiagnostiziert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, 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.

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 - 1 A Pharma identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Melperon - 1 A Pharma enthält Sorbitol, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Benzylalkohol und Natrium

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

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

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

Melperon - 1 A Pharma Lösung zum Einnehmen enthält 1,04 mg Natrium pro Milliliter Lösung zum Einnehmen, entsprechend 0,052 % 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 - 1 A Pharma kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung führen.

Bei kombinierter Anwendung mit zentral dämpfenden 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/Anwendung 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 extrapyramidalmotorischen 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 - 1 A Pharma zwar bisher nicht beobachtet, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der 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 - 1 A Pharma bisher nicht beobachtet, können aber aufgrund der α -adrenergen Wirkung nicht ausgeschlossen werden:

- Stimulanzien 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 Vasokonstriktion 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 potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher soll Melperon - 1 A Pharma in der Schwangerschaft nicht verordnet werden.

Falls Melperon - 1 A Pharma einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, 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 abgestillt werden, wenn eine Anwendung während der Stillzeit zwingend erforderlich ist.

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

Melperon - 1 A Pharma hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt 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 Torsade de pointes auftreten. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Melperon - 1 A Pharma 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 zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung mit Melperon - 1 A Pharma aufgetreten. Jedoch wurde in allen Fällen gleichzeitig oder früher mit anderen Pharmaka, für die diese Nebenwirkung bekannt ist, behandelt. Eine gesicherte Therapie dieser Nebenwirkung ist derzeit nicht bekannt.

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

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

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

Wie bei anderen Neuroleptika, wurde auch während der 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 sollten eingeleitet werden.

Vereinzelt können Menstruationsstörungen, Galaktorrhö, 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, Diarrhö und Appetitverlust kann 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.

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): 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

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

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 dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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 Wirkprofiles nicht ausgeschlossen werden.

Symptome einer Intoxikation können sein:

- 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-Intervallverlängerungen, Torsade 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 bei Intoxikationen

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 Beta-Agonisten 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: Butyrophenon, Neuroleptikum
ATC-Code: N05 AD03

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 sind kaum messbar.

Melperon führt dosisabhängig zunächst zu einer affektiven Entspannung mit erhöhter Schlafbereitschaft, 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 Dosissbereich 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 1-1,5 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 beträgt 7-10 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; 5-10 % der Substanz werden renal unverändert eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Applikation wurde bei Einmalgabe mit 4-6 Stunden ermittelt, bei wiederholter Gabe steigt die Eliminationshalbwertszeit auf etwa 6-8 Stunden an. Nach intramuskulärer Applikation liegt die Plasmahalbwertszeit 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 Toxizität

Akute toxische Wirkungen von Melperon betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem, das vegetative Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (siehe Abschnitt 4.9).

Chronische Toxizität

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.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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 Aktionspotenzialdauer *in vitro*. Durch die Verzögerung der kardialen Repolarisation können bestimmte Formen von ventrikulären Herzrhythmusstörungen bis zum Kammerflimmern ausgelöst werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Methyl-4-hydroxybenzoat
- Propyl-4-hydroxybenzoat

- Carmellose-Natrium
- Citronensäure
- Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.)
- gereinigtes Wasser
- Aroma (enthält Ethanol und Benzylalkohol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Lösung ist nach dem Öffnen der Flasche 8 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 200 ml und 300 ml Lösung zum Einnehmen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

46252.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

27. Februar 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

20. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig