

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Haldol® depo; 50 mg/mL; rastvor za injekciju

INN: haloperidol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju sadrži 50 mg haloperidola u obliku haloperidoldekanoata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

- benzilalkohol (E1519): 15 mg/ampula
- susamovo ulje: 848 mg/ampula

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Slabo viskoznan rastvor, svetlo žute do žućkastosmeđe boje bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Haldol depo je indikovano kao terapija održavanja za shizofreniju i shizoafektivni poremećaj kod odraslih pacijenata koji su trenutno stabilizovani sa oralnim haloperidolom (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Uvođenje terapije i titracija doze se moraju sprovesti pod pažljivim kliničkim nadzorom.

Doziranje

Pojedinačne doze će zavisi i od težine simptoma i od trenutne doze oralnog haloperidola. Pacijenti se uvek moraju održavati primenom najniže efektivne doze.

Početna doza haloperidoldekanoata se određuje u odnosu na oralnu dnevnu dozu haloperidola. Ne mogu se dati specifične smernice za prelazak sa drugih antipsihotika (videti odeljak 5.1).

Odrasli pacijenti uzrasta 18 godina i više

Tabela 1: Preporuke za doziranje haloperidoldekanoata kod odraslih osoba, uzrasta 18 godina i više

Prelazak sa oralnog haloperidola
- Preporučuje se 10 do 15 puta veća doza haloperidoldekanoata od prethodne dnevne doze oralnog haloperidola.
- Na osnovu ove konverzije, doza haloperidoldekanoata će biti od 25 do 150 mg kod većine pacijenata.
Nastavak terapije

<ul style="list-style-type: none"> – Preporučuje se povećanje doze do 50 mg na 4 nedelje (na osnovu pojedinačnih odgovora pacijenata) dok se ne postigne optimalno terapijsko dejstvo. – Očekuje se da najefektivnija doza bude u opsegu između 50 i 200 mg. – Savetuje se procena odnosa koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta kada se razmatraju doze veće od 200 mg na 4 nedelje. – Ne sme se prkoračiti maksimalna doza od 300 mg na 4 nedelje zato što mogući bezbednosni problemi prevazilaze kliničke koristi terapije.
<p>Interval doziranja</p> <ul style="list-style-type: none"> – Najčešće 4 nedelje između injekcija. – Može biti potrebno prilagođavanje intervala doziranja (na osnovu pojedinačnih odgovora pacijenata).
<p>Dodavanje haloperidola koji nije u obliku dekanota</p> <ul style="list-style-type: none"> – Može se razmotriti dodavanje haloperidola koji nije u obliku dekanota tokom prelaska na Haldol depo, tokom prilagođavanja doze ili epizoda pogoršanja psihotičkih simptoma (na osnovu pojedinačnog odgovora pacijenta). – Kombinovana ukupna doza haloperidola iz obe formulacije ne sme da pređe odgovarajuću maksimalnu dozu oralnog haloperidola od 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe

Tabela 2: Preporuke za doziranje haloperidoldekanota kod starijih pacijenta

<p>Prelazak sa oralnog haloperidola</p> <ul style="list-style-type: none"> – Preporučuje se mala doza haloperidoldekanota od 12,5 do 25 mg.
<p>Nastavak terapije</p> <ul style="list-style-type: none"> – Povećanje doze se savetuje samo ako je neophodno (na osnovu pojedinačnih odgovora pacijenata), dok se ne postigne optimalno terapijsko dejstvo. – Očekuje se da najefektivnija doza bude u opsegu između 25 i 75 mg. – Doze veće od 75 mg na 4 nedelje mogu se razmatrati samo kod pacijenata koji su podnosili veće doze i nakon ponovne procene odnosa koristi i rizika za pacijenta individualno.
<p>Interval doziranja</p> <ul style="list-style-type: none"> – Uobičajeno 4 nedelje između injekcija. – Može biti potrebno prilagođavanje intervala doziranja (na osnovu pojedinačnog odgovora pacijenta).
<p>Dodavanje haloperidola koji nije u obliku dekanota</p> <ul style="list-style-type: none"> – Može se razmotriti dodavanje haloperidola koji nije u obliku dekanota tokom prelaska na Haldol depo, tokom prilagođavanja doze ili kod epizoda pogoršanja psihotičkih simptoma (na osnovu pojedinačnih odgovora pacijenata). – Kombinovana ukupna doza haloperidola iz obe formulacije ne sme da pređe odgovarajuću maksimalnu oralnu dozu haloperidola od 5 mg/dan ili prethodno primenjenu oralnu dozu haloperidola kod pacijenata koji su bili na dugotrajnoj terapiji sa oralnim haloperidolom.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku haloperidola. Ne preporučuje se prilagođavanje doze, ali se savetuje oprez kada se leče pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega će možda biti potrebna manja početna doza, sa kasnijim prilagođavanjem u manjim koracima i dužim intervalima nego kod pacijenata bez oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku haloperidola. Pošto se haloperidol ekstenzivno metabolize u jetri, preporučuje se smanjenje početne doze na polovinu i prilagođavanje doze u manjim koracima i u dužim intervalima nego kod pacijenata bez oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.4 i

5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena bezbednost primene i efikasnost leka Haldol depo kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Haldol depo je namenjen isključivo za intramuskularnu primenu i ne sme se primenjivati intravenski. Primenuje se u obliku duboke intramuskularne injekcije u glutealnu oblast. Preporučuje se da injekcije daju naizmenično u dva glutealna mišića. Ubrizgavanje zapremine veće od 3 mL je neprijatno za pacijente. Primena ovako velikih zapremina leka se ne preporučuje. Uputstvo za rukovanje lekom Haldol depo pogledajte u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 Komatozno stanje.
- Depresija centralnog nervnog sistema (CNS).
- Parkinsonova bolest.
- Demencija sa Levijem telima.
- Progresivna supranuklearna paraliza.
- Potvrđeno produženje QTc intervala ili urođeni sindrom dugog QT intervala.
- Nedavni akutni infarkt miokarda.
- Nekompenzovana srčana insuficijencija.
- Ventrikularna aritmija ili *torsades de pointes* u anamnezi.
- Nekorigovana hipokalemija.
- Istovremena terapija lekovima koji produžavaju QT interval (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Povećani mortalitet kod starijih osoba sa demencijom

Zabeleženi su retki slučajevi iznenadne smrti kod psihijatrijskih pacijenata koji su dobijali antipsihotike, uključujući haloperidol (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti sa psihozama povezanim sa demencijom koji uzimaju antipsihotike imaju povećani rizik od smrti. Analize sedamnaest ispitivanja kontrolisanih placebo (uslovno trajanje od 10 nedelja), najviše sa pacijentima koji su uzimali atipične antipsihotike, otkrile su rizik od smrtnog ishoda kod pacijenata koji su primali lek, između 1,6 i 1,7 puta veći nego kod pacijenata koji su dobijali placebo. Tokom terapije od obično 10 nedelja kontrolisanog ispitivanja, stopa smrtnosti kod pacijenata koji su lečeni antipsihoticima bila je oko 4,5%, u poređenju sa stopom od oko 2,6% u placebo grupi. Iako su se smrtni slučajevi razlikovali, deluje da je većina smrtnih slučajeva po prirodi bila ili kardiovaskularna (npr. otkazivanje srca, iznenadna smrt) ili infektivna (npr. pneumonija). Opservaciona ispitivanja ukazuju da je terapija haloperidolom kod starijih pacijenata takođe povezana sa povećanim mortalitetom. Ova povezanost je možda jača za haloperidol nego za atipične antipsihotike i najizraženija je u prvih 30 dana po započinjanju terapije i nastavlja se najmanje 6 meseci. Stepem u kojem se ova povezanost može pripisati leku, u odnosu na povezanost sa karakteristikama pacijenta, još uvek nije rasvetljen.

Haldol depo nije indikovano za lečenje poremećaja ponašanja povezanih sa demencijom.

Kardiovaskularna dejstva

Osim iznenadne smrti, sa haloperidolom je zabeležen produžetak QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije (videti odeljak 4.3 i 4.8). Deluje da se rizik od ovih događaja povećava sa velikim dozama, velikim

koncentracijama u plazmi, kod predisponiranih pacijenata ili kod parenteralne primene, pre svega kod intravenske primene.

Lek Haldol depo se ne sme davati intravenski.

Savetuje se oprez kod pacijenata sa bradikardijom, srčanim oboljenjima, produženim QTc intervalom u porodičnoj anamnezi ili istorijom teške izloženosti alkoholu. Neophodan je oprez i kod potencijalno visokih koncentracija u plazmi (videti odeljak 4.4, Slabi metabolizeri CYP2D6).

Preporučuje se da se pre uvođenja terapije uradi EKG. Tokom terapije se kod svih pacijenata mora proceniti potreba za sprovođenjem EKG-a radi praćenja produženog QTc intervala i ventrikularnih aritmija. Tokom trajanja terapije, savetuje se smanjenje doze ukoliko dođe do produženja QTc intervala, ali se primena haloperidola mora prekinuti ukoliko QTc pređe vrednost od 500 ms.

Pre otpočinjanja terapije haloperidolom moraju se korigovati poremećaji u ravnoteži elektrolita, kao što su hipokalijemija i hipomagnezemija, zato što oni povećavaju rizik od ventrikularne aritmije. Zbog toga se savetuje provera elektrolita na početku terapije i periodično tokom nje.

Tahikardija i hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju) su takođe bile zabeležene (videti odeljak 4.8). Savetuje se oprez kada se haloperidol primenjuje kod pacijenata sa ispoljenom hipotenzijom ili ortostatskom hipotenzijom.

Cerebrovaskularni događaji

U randomizovanim kliničkim ispitivanjima kontrolisanim placebom u populaciji pacijenata sa demencijom, javio se približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih događaja sa nekim atipičnim antipsihoticima. Nalazi opservacionih ispitivanja u kojima je poređena stopa moždanog udara kod starijih pacijenata koji su bili izloženi bilo kojim antipsihoticima sa stopom moždanog udara kod onih koji nisu bili izloženi ovakvim lekovima, pokazuju povećanu stopu moždanog udara među izloženim pacijentima. Ovo povećanje može biti veće sa svim butirofenonima, uključujući haloperidol. Mehanizam ovog povećanja rizika nije poznat. Povećanje rizika se ne može isključiti ni za druge grupe pacijenata. Haldol depo se mora oprezno koristiti kod pacijenata sa faktorima rizika od moždanog udara.

Neuroleptički maligni sindrom

Haloperidol je bio povezan sa neuroleptičkim malignim sindromom: retkim idiosinkrazijskim odgovorom koji se ispoljava kao hipertermija, opšta ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, izmenjeno stanje svesti i povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u serumu. Hipertermija je obično rani znak ovog sindroma. Antipsihotična terapija se mora odmah prekinuti i uvesti odgovarajuća suportivna terapija i pažljivo praćenje.

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija može da se javi kod nekih pacijenata tokom dugotrajne terapije ili nakon prekida korišćenja ovog leka. Ovaj sindrom obično karakterišu nevoljni ritmični pokreti jezika, lica, usta ili vilice. Ove manifestacije kod nekih pacijenata mogu biti trajne. Ovaj sindrom može biti prikriven kada se terapija ponovo započinje, kada se doza povećava ili kada se prelazi na drugi antipsihotični lek. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti prekid svih terapija antipsihoticima, uključujući Haldol depo.

Ekstrapiramidalni simptomi

Mogu se javiti ekstrapiramidalni simptomi (npr. tremor, ukočenost, hipersalivacija, bradikinezija, akatizija, akutna distonija). Primena haloperidola je bila povezana sa razvojem akatizije, koja se manifestovala subjektivno neprijatnim ili stresnim nemirom i potrebom za kretanjem, što je često praćeno nemogućnošću mirnog sedenja ili stajanja. Najveća verovatnoća da se ovo javi je tokom prvih nekoliko nedelja terapije. Kod

pacijenta kod kojih se jave ovi simptomi, povećanje doze može biti škodljivo.

Akutna distonija može da se javi tokom prvih nekoliko dana terapije haloperidolom, ali su bili zabeleženi i slučajevi kasnije pojave simptoma kao i pojava simptoma nakon povećanja doze. Simptomi distonije mogu da uključuju, ali nisu ograničeni na tortikolis, grimase lica, trizmus, protruziju jezika i neprirodne pokrete očiju, uključujući okulogirne krize. Muškarci i pacijenti mlađe životne dobi imaju veći rizik od pojave ovakvih reakcija. Akutna distonija može biti razlog za prekid primene ovog leka.

Po potrebi se mogu propisati antiparkinsonici antiholinergičkog tipa za kontrolu ekstrapiramidalnih simptoma, ali se savetuje da se ne propisuju rutinski kao preventivna mera. Ako je neophodna istovremena primena antiparkinsonika, ona će možda morati da se nastavi nakon ukidanja terapije lekom Haldol depo, ako je njegovo izlučivanje brže od haloperidola, da bi se izbegao nastanak ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma. Mora se imati u vidu moguće povećanje intraokularnog pritiska kada se antiholinergici, uključujući antiparkinsonike, primenjuju istovremeno sa lekom Haldol depo.

Epileptični napadi/konvulzije

Zabeleženo je da epileptični napadi mogu biti aktivirani haloperidolom. Savetuje se oprez kod pacijenata koji boluju od epilepsije i stanja u kojima su konvulzije predisponirane (npr. obustava alkohola i oštećenje mozga).

Mere opreza za hepatobilijarni sistem

Pošto se haloperidol metaboliše u jetri, savetuje se oprez i prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2). Zabeleženi su izolovani slučajevi poremećaja rada jetre ili hepatitisa, najčešće holestatskog (videti odeljak 4.8).

Mere opreza za endokrini sistem

Tiroksin može da izazove toksičnost haloperidola. Antipsihotična terapija kod pacijenata sa hipertireoidizmom se mora primenjivati samo uz veliki oprez i uvek mora da je prati terapija kojom se postiže eutireoidno stanje.

Hormonska dejstva antipsihotika uključuju hiperprolaktinemiju, koja može da prouzrokuje galaktoreju, ginekomastiju i oligomenoreju ili amenoreju (videti odeljak 4.8). Ispitivanja sa kulturama tkiva ukazuju na to da rast ćelija u tumorima dojke u humanoj populaciji može biti stimulisan prolaktinom. Iako do sada nije dokazana jasna povezanost tumora dojke u humanoj populaciji sa primenom antipsihotika u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima, preporučuje se oprez kod pacijenata sa relevantnom anamnezom. Haldol depo se mora koristiti uz oprez kod pacijenata sa ranije postojećom hiperprolaktinemijom i pacijentima sa mogućim tumorima zavisnim od prolaktina (videti odeljak 5.3).

Sa haloperidolom je bila zabeležena hipoglikemija i sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (videti odeljak 4.8).

Venska tromboembolija

Zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (VTE) sa antipsihoticima. Pošto kod pacijenata koji se leče antipsihoticima često postoje stečeni faktori rizika za VTE, sve moguće faktore rizika za VTE treba identifikovati pre terapije lekom Haldol depo i tokom nje, i preduzeti preventivne mere.

Uvođenje terapije

Pacijenti kod kojih se razmatra terapija lekom Haldol depo moraju se prvo lečiti oralnim haloperidolom da bi se isključila mogućnost pojave neočekivane preosetljivosti na haloperidol.

Pacijenti sa depresijom

Preporučuje se da se Haldol depo ne koristi samostalno kod pacijenata kod kojih je depresija predominantna. On se može kombinovati sa antidepresivima za lečenje stanja kada istovremeno postoje i depresija i psihoze (videti odeljak 4.5).

Slabi metabolizeri CYP2D6

Haldol depo treba sa oprezom koristiti kod pacijenata za koje se zna da su slabi metabolizeri citohroma P450 (CYP) 2D6 i koji istovremeno dobijaju inhibitor CYP3A4.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Haldol depo sadrži 15 mg benzilalkohola (E1519) u 1 mL rastvora za injekciju (jedna ampula), što odgovara unosu od 0,2 mg/kg (za prosečnu telesnu masu od 75 kg). Benzilalkohol može izazvati alergijske reakcije. Velike zapremine treba primenjivati sa oprezom i samo ukoliko je neophodno, posebno kod osoba sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza). Lek Haldol depo sadrži susamovo ulje. Retko može izazvati teške alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih pacijenata.

Kardiovaskularna dejstva

Haldol depo je kontraindikovano sa lekovima za koje se zna da produžavaju QTc interval (videti odeljak 4.3). Na primer:

- antiaritmici klase IA (npr. dizopiramid, hinidin),
- antiaritmici klase III (npr. amjodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol),
- određeni antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram),
- određeni antibiotici (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromicin),
- drugi antipsihotici (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprasidon),
- određeni antimikotici (npr. pentamidin),
- određeni antimalarici (npr. halofantrin),
- određeni gastrointestinalni lekovi (npr. dolasetron),
- određeni lekovi koji se koriste u terapiji karcinoma (npr. toremifen, vandetanib).
- određeni drugi lekovi (npr. bepridil, metadon).

Ovaj spisak ne obuhvata sve lekove.

Savetuje se oprez kada se Haldol depo koristi u kombinaciji sa lekovima za koje se zna da prouzrokuju disbalans elektrolita (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji mogu da povećaju koncentraciju haloperidola u plazmi

Haloperidol se metaboliše na nekoliko načina (videti odeljak 5.2). Glavni putevi su glukuronidacija i redukcija ketona. Uključen je i sistem enzima citohrom P450, pre svega CYP3A4 i u manjoj meri CYP2D6. Inhibicija ovih puteva metabolizma drugim lekovima ili smanjenjem aktivnosti enzima CYP2D6 može da dovede do povećanja koncentracija haloperidola. Dejstva inhibicije CYP3A4 i smanjenja aktivnosti enzima CYP2D6 mogu biti aditivna (videti odeljak 5.2). Na osnovu ograničenih i ponekad protivrečnih informacija, potencijalna povećanja koncentracije haloperidola u plazmi, kada se istovremeno primenjuju inhibitori CYP3A4 i/ili CYP2D6, mogu da se kreću između 20 i 40%, iako je u nekim slučajevima bilo zabeleženo i povećanje do 100%. Primeri lekova koji mogu da povećaju koncentraciju haloperidola u plazmi (na osnovu kliničkog iskustva ili mehanizma interakcije lekova) obuhvataju:

- inhibitore CYP3A4 – alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakvinavir, verapamil, vorikonazol,
- inhibitore CYP2D6 – bupropion, hlorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin,

- venlafaksin,
- kombinaciju inhibitora CYP3A4 i CYP2D6 – fluoksetin, ritonavir,
- neutvrđen mehanizam – buspiron.

Ovaj spisak ne obuhvata sve lekove.

Povećane koncentracije haloperidola u plazmi mogu da dovedu do povećanog rizika od neželjenih događaja, uključujući produženje QTc intervala (videti odeljak 4.4). Povećanje QTc intervala je zabeleženo kada je haloperidol davan u kombinaciji sa metaboličkim inhibitorima – ketokonazolom (400 mg/dan) i paroksetinom (20 mg/dan).

Savetuje se da se kod pacijenata koji istovremeno uzimaju haloperidol i ovakve lekove, prate znakovi i simptomi produženih farmakoloških dejstva haloperidola, i da se po potrebi smanji doza leka Haldol depo.

Lekovi koji mogu da smanje koncentraciju haloperidola u plazmi

Istovremena primena haloperidola sa snažnim induktorom enzima CYP3A4 može postepeno da smanjuje koncentraciju haloperidola u plazmi do te mere da efikasnost može biti umanjena. Na primer:

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, kantaron (*Hypericum perforatum*).

Ovaj spisak ne obuhvata sve lekove.

Indukcija enzima se može zabeležiti nakon nekoliko dana terapije. Maksimalna indukcija enzima je obično zabeležena posle približno 2 nedelje i nakon prekida primene leka se može zadržati isti vremenski period. Tokom kombinovane terapije sa induktorima CYP3A4, preporučuje se da se pacijenti prate i da se poveća doza leka Haldol depo, ako je neophodno. Nakon povlačenja induktora CYP3A4, koncentracija haloperidola može postepeno da se povećava i zbog toga može biti potrebno smanjenje doze leka Haldol depo.

Natrijum-valproat, lek za koji se zna da inhibira glukuronidaciju, ne utiče na koncentracije haloperidola u plazmi.

Dejstvo haloperidola na druge lekove

Haloperidol može da poveća depresiju CNS-a izazvanu alkoholom ili depresorima CNS-a, uključujući hipnotike, sedative ili jake analgetike. Zabeleženo je i pojačano dejstvo na CNS u kombinaciji sa metildopom.

Haloperidol može da ispolji antagonističko dejstvo u odnosu na adrenalin i druge simpatomimetičke lekove (npr. stimulansi kao što su amfetamini) i da preokrene dejstvo adrenergičkih blokatora koji snižavaju krvni pritisak, na primer gvanetidina.

Haloperidol može da ispolji antagonističko dejstvo u odnosu na levodopu i druge dopaminske agoniste.

Haloperidol je inhibitor enzima CYP2D6. Haloperidol inhibira metabolizam tricikličnih antidepresiva (npr. imipramina, desipramina), čime se povećavaju koncentracije ovih lekova u plazmi.

Drugi oblici interakcije

U retkim slučajevima zabeleženi su sledeći simptomi tokom istovremene primene litijuma i haloperidola: encefalopatija, ekstrapiramidalni simptomi, tardivna diskinezija, neuroleptički maligni sindrom, akutni moždani sindrom i koma. Većina ovih simptoma je bila reverzibilna. Ostaje nejasno da li oni predstavljaju poseban klinički entitet.

Ipak, savetuje se da se kod pacijenata koji se istovremeno leče litijumom i lekom Haldol depo, terapija mora odmah prekinuti ako se jave ovakvi simptomi.

Zabeležen je antagonizam dejstva antikoagulansa, fenindiona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umerena količina podataka vezana za primenu kod trudnica (više od 400 ishoda trudnoće) ukazuje na to da haloperidol ne ispoljava malformativnu i fetalnu/neonatalnu toksičnost. Međutim, bilo je izolovanih slučajeva urođenih mana nakon izlaganja fetusa haloperidolu u kombinaciji sa drugim lekovima. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, treba izbegavati primenu leka Haldol depo tokom trudnoće.

Kod novorođenih beba koje su bile izložene antipsihoticima (uključujući i haloperidol) tokom trećeg tromesečja trudnoće, postoji rizik od neželjenih reakcija koje obuhvataju ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave koji mogu varirati u pogledu ozbiljnosti i trajanja posle porođaja. Bilo je izveštaja o uznemirenosti, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu i poremećajima u uzimanju hrane. Zbog toga se savetuje da se novorođenčad pažljivo prati.

Dojenje

Haloperidol se izlučuje u mleko majke. Otkrivene su male količine haloperidola u plazmi i urinu onih novorođenčadi koje su dojile majke lečene haloperidolom. Nema dovoljno informacija o dejstvima haloperidola kod odojčadi. Mora se doneti odluka da li je bolje prekinuti dojenje ili terapiju lekom Haldol depo, uzimajući u obzir koristi dojenja za dete i koristi terapije za ženu.

Plodnost

Haloperidol povećava koncentraciju prolaktina. Hiperprolaktinemija može suprimirati GnRH iz hipotalamusa, što dovodi do smanjenog lučenja gonadotropina iz hipofize. To može da inhibira reproduktivnu funkciju umanjenjem steroidogeneze u gonadama kod pacijenata oba pola (videti odeljak 4.4).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Haldol depo ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti, za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje motornim vozilom, niti rad sa mašinama.

Pacijentu treba skrenuti pažnju da lek može izazvati određeni stepen sedacije ili smanjene budnosti, naročito sa većim dozama i na početku terapije. Ovi efekti mogu biti pojačani alkoholom. Pacijenta treba savetovati da za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje motornim vozilom, niti rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost leka haloperidoldekanoat procenjena je kod 410 pacijenata koji su učestvovali u 3 studije poređenja (jedna koja je upoređivala haloperidoldekanoat i flufenazin i dve koje su poredile formulaciju dekanoata sa formulacijom haloperidola za oralnu primenu), 9 otvorenih ispitivanja i 1 ispitivanje odgovora na dozu.

Na osnovu objedinjenih podataka o bezbednosti iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće zabeležene neželjene reakcije bile su: ekstrapiramidalni poremećaj (14%), tremor (8%), parkinsonizam (7%), ukočenost mišića (6%) i somnolencija (5%).

Osim toga, bezbednost haloperidola bila je proučavana kod 284 pacijenata lečenih haloperidolom, koji su učestvovali u 3 ispitivanja kontrolisana placebom i kod 1295 pacijenata lečenih haloperidolom koji su učestvovali u 16 dvostruko slepih kliničkih ispitivanja, kontrolisanih aktivnim komparatorom.

U Tabeli 3 su navedene neželjene reakcije na sledeći način:

- Zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa haloperidoldekanoatom.
- Zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa haloperidolom (formulacije koje nisu u obliku dekanoata) i koje su povezane sa aktivnim entitetom.
- Iz postmarketinškog iskustava sa haloperidoldekanoatom i haloperidolom.

Učestalost neželjenih reakcija je određena (ili procenjena) na osnovu kliničkih ispitivanja ili epidemioloških studija sa haloperidoldekanoatom i klasifikovana prema sledećoj konvenciji:

Veoma često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Povremeno:	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Retko:	$\geq 1/10000$ do $< 1/1000$
Veoma retko:	$< 1/10000$
Nepoznato:	ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa i prema opadajućem stepenu ozbiljnosti u okviru svake kategorije učestalosti.

Tabela 3: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije				
	Učestalost				
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema					pancitopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija
Poremećaji imunskog sistema					anafilaktične reakcije, preosetljivost
Endokrini poremećaji					nedovoljno lučenje antidiuretskog hormona, hiperprolaktinemija
Poremećaji metabolizma i ishrane					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji		depresija, insomnija			psihotični poremećaji, agitacija, stanje konfuzije, gubitak libida, smanjenje libida, nemir
Poremećaji nervnog sistema	ekstrapiramidalni poremećaj	akatzija, parkinsonizam, lice poput maske, tremor, somnolencija, sedacija	akinezija, diskinezija, distonija, fenomen „zupčastog točka” (engl. <i>cogwheel</i>)		neuroleptički maligni sindrom, tardivna diskinezija, konvulzije, bradikinezija, hiperkinezija, hipokinezija,

			<i>rigidity</i>), hipertonija, glavobolja		vrtoglavica, nevoljne kontrakcije mišića, motorna disfunkcija, nistagmus
Poremećaji oka			okulogirne krize, zamućeni vid, poremećaj vida		
Kardiološki poremećaji			tahikardija		ventrikularna fibrilacija, <i>torsade de pointes</i> , ventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Vaskularni poremećaji					hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					edem larinksa, bronhospazam, laringospazam, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji		konstipacija, suvoća usta, hipersekrecija pljuvačke			mučnina, povraćanje
Hepatobilijarni poremećaji					akutna insuficijencija jetre, hepatitis, holestaza, žutica, poremećaj vrednosti u testovima funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					angioedem, ekfolijativni dermatitis, leukocitoklastični vaskulitis, reakcije fotosenzitivnosti, urtikarija, pruritis, osip, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		ukočenost mišića			rabdomioliza, tortikolis, trizmus, mišićni spazmi, trzanje mišića, mišićnoskeletna ukočenost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema					retencija urina
Trudnoća, puerperijum i					sindrom obustave leka kod

perinatalna stanja					novorodjenčadi (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		seksualna disfunkcija			Prijapizam, amenoreja, galaktoreja, dismenoreja, menoragija, erektilna disfunkcija, ginekomastija, menstrualni poremećaji, bol u dojkama, osećaj nelagodnosti u dojkama
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		reakcije na mestu injekcije			iznenadna smrt, edem lica, edem, hipertermija, hipotermija, poremećaj hoda, absces na mestu uboda
Ispitivanja		povećanje telesne mase			produžen QT na EKG zapisu, smanjenje telesne mase

Sa haloperidolom su bile zabeležene i sledeće reakcije: produžen QT na EKG zapisu, ventrikularne aritmije (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), *torsade de pointes* i iznenadna smrt.

Dejstva antipsihotika kao klase lekova

Sa antipsihoticima je bio zabeležen srčani arrest.

Sa antipsihoticima su zabeleženi i slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze. Učestalost je nepoznata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iako je malo verovatno da će doći do predoziranja parenteralnim lekom u odnosu na oralni, sledeće

informacije su zasnovane na oralnoj primeni haloperidola, uz uzimanje u obzir produženog trajanja dejstva leka Haldol depo.

Simptomi i znakovi

Manifestacije predoziranja haloperidolom su pojačana poznata farmakološka dejstva i neželjene reakcije. Najizraženiji simptomi su teške ekstrapiramidalne reakcije, hipotenzija i sedacija. Ekstrapiramidalne reakcije karakteriše ukočenost mišića i opšti ili lokalizovani tremor. Moguća je i pojava hipertenzije, pre nego hipotenzije.

U ekstremnim slučajevima, pacijent može da deluje komatozno sa respiratornom depresijom i hipotenzijom koje mogu biti dovoljno ozbiljne da izazovu stanje slično šoku. Mora se razmotriti rizik od ventrikularnih aritmija, verovatno povezan sa produženim QTc intervalom.

Terapija

Ne postoji specifični antidot. Terapija je suportivna. Ne preporučuje se dijaliza u terapiji predoziranja zato što ona uklanja samo veoma male količine haloperidola (videti odeljak 5.2).

Kod komatoznih pacijenata mora se obezbediti prohodnost disajnih puteva pomoću orofaringealnog ili endotrahealnog tubusa. U slučaju respiratorne depresije može biti neophodno veštačko disanje.

Preporučuje se EKG praćenje i praćenje vitalnih znakova. Ovo praćenje se mora sprovesti sve dok se EKG zapis ne normalizuje. Savetuje se i terapija teških aritmija odgovarajućim antiaritmijskim merama.

Hipotenzija i cirkulatorni kolaps se mogu zbrinuti primenom intravenskih tečnosti, plazme ili koncentrovanog albumina i vazopresorskih lekova, kao što su dopamin ili noradrenalin. Ne sme se koristiti adrenalin zato što on može da prouzrokuje tešku hipotenziju u prisustvu haloperidola.

U slučajevima teških ekstrapiramidalnih reakcija, savetuje se primena antiparkinsonika koju treba nastaviti nekoliko nedelja. Antiparkinsonici se moraju veoma oprezno obustavljati zato što se mogu javiti ekstrapiramidalni simptomi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antipsihotici; derivati butirofenona

ATC šifra: N05AD01

Mehanizam dejstva

Haloperidoldekanoat je estar haloperidola i dekanske kiseline i kao takav predstavlja depo antipsihotik koji pripada grupi butirofenona. Nakon intramuskularne injekcije, haloperidoldekanoat se postepeno oslobađa iz mišićnog tkiva i polako hidrolizuje u slobodni haloperidol koji zatim ulazi u sistemsku cirkulaciju.

Haloperidol je snažan antagonist dopaminskih receptora tip 2 u CNS-u i u preporučenim dozama ispoljava slabu alfa-1 antiadrenergičnu aktivnost i nema antihistaminergičku niti antiholinergičku aktivnost.

Farmakodinamsko dejstvo

Haloperidol suzbija deluzije i halucinacije što je direktna posledica blokiranja dopaminergičkih signala u mezolimbikom putu. Blokada dopamina u CNS-u utiče na bazalne ganglije (nigrostrijatni put). Haloperidol izaziva efikasnu psihomotornu sedaciju, čime se objašnjavaju povoljna dejstva na maniju i druge sindrome agitacije.

Aktivnost na bazalnim ganglijama verovatno je u osnovi neželjenih ekstrapiramidalnih motornih dejstva (distonija, akatizija i parkinsonizam).

Antidopaminergička dejstva haloperidola na laktotrope u prednjem režnju hipofize objašnjavaju hiperprolaktinemiju usled inhibicije tonične inhibicije lučenja prolaktina posredstvom dopamina.

Klinička ispitivanja

U kliničkim ispitivanjima pacijenti su najčešće prethodno dobijali terapiju haloperidolom primenjenim oralno, pre prelaska na haloperidoldekanoat. U pojedinim slučajevima pacijenti su prethodno bili lečeni drugim antipsihotikom primenjivanim oralno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Primena haloperidoldekanoata u obliku depo intramuskularne injekcije rezultira sporim i postepenim oslobađanjem slobodnog haloperidola. Koncentracije u plazmi se postepeno povećavaju, i obično dostignu maksimum u roku od 3 do 9 dana nakon injekcije.

Koncentracije u plazmi u ravnotežnom stanju se dostižu i roku od 2 do 4 meseca kod pacijenta koji injekcije dobijaju mesečno.

Distribucija

Prosečno vezivanje haloperidola za proteine plazme kod odraslih je približno 88 do 92%. Postoji velika interindividualna varijabilnost u vezivanju za proteine plazme. Haloperidol se veoma brzo distribuira u različita tkiva i organe, na šta ukazuje i veliki volumen distribucije (prosečne vrednosti su od 8 do 21 L/kg nakon intravenske primene). Haloperidol lako prolazi kroz hematoencefalnu barijeru. Prolazi i kroz placentu i izlučuje se u majčino mleko.

Biotransformacija

Haloperidol se u velikoj meri metaboliše u jetri. Glavni metabolički putevi haloperidola kod ljudi uključuju glukuronidaciju, redukciju ketona, oksidativnu N-dealkilaciju i formiranje piridinskih metabolita. Smatra se da metaboliti haloperidola ne doprinose u značajnoj meri njegovoj aktivnosti, međutim, redukcionim put iznosi 23% od ukupne biotransformacije, a povratna konverzija redukovanog metabolita haloperidola u haloperidol se ne može u potpunosti isključiti. Enzimi sistema citohroma P450: CYP3A4 i CYP2D6 su uključeni u metabolizam haloperidola. Inhibicija ili indukcija enzima CYP3A4, ili inhibicija enzima CYP2D6, mogu da utiču na metabolizam haloperidola. Smanjenje aktivnosti enzima CYP2D6 može da dovede do povećane koncentracije haloperidola.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije haloperidola nakon intramuskularne injekcije haloperidoldekanoata je prosečno 3 nedelje. To je duže u odnosu na formulacije koje nisu u obliku dekanata, kod kojih je terminalno poluvreme eliminacije haloperidola prosečno 24 sata nakon oralne primene i 21 sat nakon intramuskularne primene.

Prividni klirens haloperidola nakon ekstravaskularne primene je u opsegu od 0,9 do 1,5 L/h/kg i smanjuje se kod slabih metabolizera CYP2D6. Smanjena aktivnost enzima CYP2D6 može da dovede do povećanih koncentracija haloperidola. Interindividualna varijabilnost (koeficijent varijacije, %) u klirensu haloperidola procenjena je na 44% u populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod pacijenata sa shizofrenijom. Nakon intravenske primene haloperidola, 21% doze je bio eliminisan u fecesu, a 33% u urinu. Manje od 3% doze se izlučuje u nepromenjenom obliku u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika haloperidola nakon intramuskularne injekcije haloperidoldekanoata je dozno zavisna. Odnos između doze i koncentracije haloperidola u plazmi je približno linearan za doze ispod 450 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

Koncentracije haloperidola u plazmi kod starijih pacijenata su bile veće nego kod mlađih odraslih osoba koji su dobili istu dozu. Rezultati malih kliničkih ispitivanja ukazuju na to da je klirens manji, a poluvreme eliminacije haloperidola duže kod starijih pacijenata. Rezultati su u okviru zabeležene varijabilnosti farmakokinetike haloperidola. Savetuje se prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku haloperidola. Približno jedna trećina doze haloperidola se izlučuje u urinu, uglavnom u obliku metabolita. Manje od 3% primenjenog haloperidola se izlučuje nepromenjeno u urinu. Smatra se da metaboliti haloperidola ne doprinose u značajnoj meri njegovoj aktivnosti, međutim, povratna konverzija redukovano metabolita haloperidola u haloperidol se ne može u potpunosti isključiti. Iako se ne očekuje da oštećenje funkcije bubrega utiče na eliminaciju haloperidola u klinički značajnoj meri, savetuje se oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, a posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem, zbog dugog poluvremena eliminacije haloperidola i njegovog redukovano metabolita, kao i zbog potencijalne akumulacije (videti odeljak 4.2).

Zbog velikog volumena distribucije haloperidola i njegovog visokog stepena vezivanja za proteine, samo se veoma male količine uklanjaju dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku haloperidola. Međutim, oštećenje funkcije jetre može da ima značajan uticaj na farmakokinetiku haloperidola zato što se on u velikoj meri metaboliše u jetri. Zbog toga se savetuje prilagođavanje doze i oprez kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Terapijske koncentracije

Na osnovu objavljenih podataka iz više kliničkih ispitivanja, terapijski odgovor se postiže kod većine pacijenata sa akutnom ili hroničnom shizofrenijom sa koncentracijama u plazmi od 1 do 10 nanograma/mL. Nekim grupama pacijenata mogu biti potrebne veće koncentracije kao posledica velike interindividualne varijabilnosti farmakokinetike haloperidola.

Kod pacijenata sa prvom epizodom shizofrenije lečenih formulacijama haloperidola sa kratkim delovanjem, terapijski odgovor može da se postigne sa niskim koncentracijama, od 0,6 do 3,2 nanograma/mL, kako je procenjeno na osnovu merenja zauzimanja D2 receptora i pod pretpostavkom da je nivo zauzimanja D2 receptora od 60 do 80% najbolji za postizanje terapijskog odgovora i ograničavanje ekstrapiramidalnih simptoma. U proseku, koncentracije u ovom opsegu mogu da se postignu sa dozama od 1 do 4 mg dnevno.

Zbog velike interindividualne varijabilnosti farmakokinetike haloperidola i odnosa koncentracije i dejstva, preporučuje se prilagođavanje pojedinačne doze haloperidoldekanoata na osnovu odgovora pacijenta. Ovde se mora uzeti u obzir vreme koje protekne od promene doze do postizanja nove koncentracije u plazmi, u ravnotežnom stanju i dodatno vreme za postizanje terapijskog odgovora. U pojedinačnim slučajevima se može razmotriti i merenje koncentracije haloperidola u krvi.

Kardiovaskularna dejstva

Rizik od produženja QTc intervala se povećava sa dozom haloperidola i sa koncentracijom haloperidola u plazmi.

Ekstrapiramidalni simptomi

Ekstrapiramidalni simptomi mogu da se jave u terapijskom opsegu, iako je učestalost obično veća sa dozama koje dovode do postizanja većih koncentracija od terapijskih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija lokalne podnošljivosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. Kod glodara je primena haloperidola pokazala umanjene fertiliteta i ograničena teratogena i embriotoksična dejstva.

U studiji karcinogenosti haloperidola, zabeležena su dozno zavisna povećanja adenoma hipofize i karcinoma mlečnih žlezda kod ženki miševa. Ovi tumori mogu biti izazvani dugotrajnim antagonizmom dopaminskih D2 receptora i hiperprolaktinemijom. Značaj ovih nalaza tumora kod glodara, kada je u pitanju rizik po ljude, nije poznat.

U nekoliko objavljenih studija pokazano je da je haloperidol blokirao srčani hERG kanal u *in vitro* uslovima. U brojnim *in vivo* studijama intravenska primena haloperidola na nekim životinjskim modelima prouzrokovala je značajan produžetak QTc intervala, pri dozama oko 0,3 mg/kg, dajući maksimalnu koncentraciju u plazmi najmanje 7 do 14 puta veću od terapijskih koncentracija u plazmi, od 1 do 10 nanograma/mL, koje su bile efikasne kod većine pacijenata u kliničkim ispitivanjima. Ove intravenske doze koje su produžile QTc interval nisu prouzrokovale aritmije. U nekim ispitivanjima na životinjama, veće intravenske doze haloperidola od 1 mg/kg ili više, prouzrokovale su produženje QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije pri vrednostima C_{max} u plazmi najmanje 38 do 137 puta većim od terapijskih koncentracija u plazmi, koje su bile efikasne kod većine pacijenata u kliničkim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

benzilalkohol (E1519);
susamovo ulje.

6.2. Inkompatibilnost

Haldol depo 50 mg/mL rastvor za injekciju nije kompatibilan sa ostalim rastvorima za injekciju. Rastvor za injekciju ne sme se mešati sa ostalim rastvorima za injekciju.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od stakla koja sadrži 1 mL rastvora za injekciju.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 5 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01825-17-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.03.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.04.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2018.