

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Haloperidol Sopharma, 5 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: haloperidol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula od 1 mL sadrži 5 mg haloperidola.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar rastvor, praktično bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Haloperidol Sopharma, rastvor za injekciju je indikovano kod odraslih pacijenata za:

- brzu kontrolu teške akutne psihomotorne agitacije povezane sa psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, kada oralna terapija nije prikladna.
- akutnu terapiju delirijuma kada nefarmakološke terapije nisu imale uspeha.
- terapiju blage do umerene horeje kod Huntingtonove bolesti, kada drugi lekovi nisu delotvorni ili ih pacijent ne podnosi i kada oralna terapija nije prikladna.
- monoterapijsku ili kombinovanu profilaksu kod pacijenata koji imaju umeren do visok rizik od postoperativne mučnine i povraćanja, kada drugi lekovi nisu delotvorni ili ih pacijent ne podnosi.
- kombinovanu terapiju postoperativne mučnine i povraćanja kada drugi lekovi nisu delotvorni ili ih pacijent ne podnosi.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučuje se mala početna doza, koja se mora prilagođavati u skladu sa odgovorom pacijenta da bi se odredila minimalna efikasna doza (videti odeljak 5.2).

Preporuke za doziranje leka Haloperidol Sopharma, rastvora za injekciju su navedene u Tabeli 1.

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

Brza kontrola teške akutne psihomotorne agitacije povezane sa psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tip I, kada oralna terapija nije prikladna
- 5 mg intramuskularno.
- Može se ponavljati na sat vremena dok se ne postigne zadovoljavajuća kontrola simptoma.
- Kod većine pacijenata su dovoljne doze do 15 mg/dan. Maksimalna doza je 20 mg/dan.
- Nastavak primene leka Haloperidol Sopharma treba proceniti u ranoj fazi terapije (videti odeljak 4.4). Terapija lekom Haloperidol Sopharma, rastvorom za injekciju se mora prekinuti čim je klinički

indikovano i, ako je potrebna dalja terapija, treba uvesti oralni haloperidol sa konverzijom doze u odnosu 1:1, nakon čega treba prilagoditi dozu u skladu sa kliničkim odgovorom.
Akutna terapija delirijuma kada nefarmakološka terapija nema uspeha - Od 1 do 10 mg intramuskularno. - Terapiju treba započeti najnižom mogućom dozom, koju treba prilagođavati u koracima, intervalima od 2 do 4 sata ako se agitacija nastavi, do maksimalne doze od 10 mg/dan.
Terapija blage do umerene horeje kod Huntingtonove bolesti, kada drugi lekovi nisu efikasni ili ih pacijent ne podnosi i kada oralna terapija nije prikladna - Od 2 do 5 mg intramuskularno. - Može se ponavljati na sat vremena dok se ne postigne zadovoljavajuća kontrola simptoma ili do maksimalne doze od 10 mg/dan.
Monoterapijska ili kombinovana profilaksa kod pacijenata koji imaju umeren do visok rizik od postoperativne mučnine i povraćanja, kada drugi lekovi nisu efikasni ili ih pacijent ne podnosi - Od 1 do 2 mg intramuskularno, prilikom indukcije ili 30 minuta pre isteka anestezije.
Kombinovana terapija postoperativne mučnine i povraćanja kada drugi lekovi nisu efikasni ili ih pacijent ne podnosi - Od 1 do 2 mg intramuskularno.

Obustava terapije

Savetuje se postepena obustava haloperidola (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Preporučena početna doza haloperidola kod starijih pacijenata je polovina najniže doze za odrasle.

Naknadne doze se mogu primenjivati i prilagođavati u zavisnosti od odgovora pacijenta. Preporučuje se pažljivo, postepeno povećavanje doze kod starijih pacijenata.

Maksimalna doza je 5 mg/dan.

Doze veće od 5 mg/dan mogu se razmatrati samo kod pacijenata koji su podnosili veće doze i nakon ponovne procene odnosa koristi i rizika kod svakog pojedinačno.

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 može biti potrebna manja početna doza. Sledeće doze se mogu primenjivati i prilagođavati u skladu sa odgovorom pacijenta (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku haloperidola. Budući da se haloperidol u velikoj meri metaboliše u jetri, preporučuje se smanjenje početne doze na polovinu. Sledeće doze se mogu primenjivati i prilagođavati u zavisnosti od odgovora pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost haloperidola u obliku rastvora za injekciju kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Haloperidol Sopharma, rastvor za injekciju, je namenjen isključivo za intramuskularnu primenu (videti odeljak 4.4).

Uputstvo za rukovanje lekom Haloperidol Sopharma, rastvor za injekciju pogledajte u tački 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 Levijevim 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 slučajevi iznenadne smrti kod psihijatrijskih pacijenata koji su dobijali antipsihotične lekove, uključujući haloperidol (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti sa psihozama povezanim sa demencijom koji uzimaju antipsihotične lekove imaju povećani rizik od smrtnog ishoda. Analize sedamnaest istraživanja kontrolisanih placebo (uslovno trajanje od 10 nedelja), najviše kod pacijenata 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 istraživanja, stopa smrtnosti kod pacijenata koji su primali lek 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. srčana insuficijencija, iznenadna smrt) ili infektivna (npr. pneumonija). Opservaciona istraživanja ukazuju da je terapija haloperidolom kod starijih pacijenata povezana i 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. Stepenn povezanosti sa samim lekom, a ne sa samim karakteristikama pacijenta, nije ustanovljen.

Haloperidol Sopharma rastvor za injekciju nije indikovano za lečenje bihevioralnih poremećaja povezanih sa demencijom.

Kardiovaskularna dejstva

Osim iznenadne smrti, sa haloperidolom je zabeležen produžetak QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije (videti odeljke 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.

Haloperidol Sopharma, rastvor za injekciju je namenjen isključivo za intramuskularnu primenu. Međutim, ako se primeni intravenski, mora se sprovoditi kontinuirani EKG monitoring, radi praćenja produžnog QTc

intervala i ventrikularnih aritmija.

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 početka intramuskularne primene uradi EKG. Tokom terapije se kod svih pacijenata mora proceniti potreba za EKG monitoringom, radi praćenja produženog QTc intervala i ventrikularnih aritmija, a kontinuiran EKG monitoring se savetuje kod ponovljenih intramuskularnih doza. Preporučuje se EKG praćenje do 6 sati nakon primene leka Haloperidol Sopharma, rastvora za injekciju za profilaksu ili terapiju postoperativne mučnine ili povraćanja.

Smanjenje doze je potrebno u slučaju prolongacije QT tokom terapije: ako QT interval prelazi 500 ms, mora se obustaviti primena haloperidola.

Poremećaji vrednosti elektrolita, kao što su hipokalemija i hipomagnezemija, povećavaju rizik od ventrikularnih aritmija i moraju se korigovati pre započinjanja terapije haloperidolom. Stoga, preporučuje se praćenje nivoa elektrolita na početku i periodično tokom terapije.

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, placebo kontrolisanim kliničkim studijama sprovedenim sa pacijentima sa demencijom, zabeleženo je približno trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih neželjenih događaja prilikom primene nekih atipičnih antipsihotika. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima kontrolisanim placebom u populaciji pacijenata sa demencijom, javio se približno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih događaja sa nekim atipičnim antipsihoticima. Opservacione studije su poredile incidencu pojave šloga kod starijih pacijenata koji su bili izloženi bilo kojim antipsihoticima u odnosu na pacijente koji nisu primali ove lekove, i zabeležena je povećana incidenca pojave šloga među pacijentima na terapiji antipsihoticima. 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. Haloperidol Sopharma, rastvor za injekciju, se mora oprezno koristiti kod pacijenata sa faktorima rizika od moždanog udara.

Neuroleptički maligni sindrom

Primena haloperidola je povezana sa neuroleptičkim malignim sindromom: retkog idiosinkratskog koji se manifestuje 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.

Terapiju antipsihoticima je potrebno obustaviti odmah i potrebno je primeniti odgovarajuće suportivne mere i pažljivo praćenje pacijenta.

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija može da se javi kod nekih pacijenata tokom dugotrajne terapije ili nakon obustave primene 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 i lek Haloperidol Sopharma.

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 pacijenata kod kojih se jave ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Akutna distonija može da se javi tokom prvih nekoliko dana terapije lekom Haloperidol Sopharma, 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 obustave primene leka Haloperidol Sopharma, ako je ekskrecija tog leka brža od ekskrecije haloperidola, s ciljem da se izbegne pojava ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma. Mora se imati u vidu moguće povećanje intraokularnog pritiska kada se antiholinergici, uključujući antiparkinsonike, primenjuju istovremeno sa lekom Haloperidol Sopharma.

Epileptični napadi/konvulzije

Zabeleženo je da epileptični napadi mogu biti aktivirani haloperidolom. Savetuje se oprez kod pacijenata koji boluju od epilepsije, kao i kod pacijenata sa predisponirajućim stanjima za razvoj konvulzija i stanja u kojima su konvulzije predisponirane (npr. obustava konzumiranja alkohola i oštećenje mozga).

Hepatobilijarna stanja

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

Stanja povezana sa endokrinim sistemom

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

Hormonska dejstva antipsihotičnih, neuroleptičnih lekova uključuju hiperprolaktinemiju, koja može da prouzrokuje galaktoreju, ginekomastiju i oligomenoreju ili amenoreju (videti odeljak 4.8). Ispitivanja na tkivima ukazuju na to da rast ćelija u tumorima dojke u humanoј populaciji može biti stimulisan prolaktinom. Iako do sada nije dokazana jasna povezanost tumora dojke u humanoј populaciji sa primenom antipsihotika u kliničkim i epidemiološkim istraživanjima, preporučuje se oprez kod pacijenata sa relevantnim događajima u anamnezi. Haloperidol Sopharma se mora koristiti uz oprez kod pacijenata sa ranije postojećom hiperprolaktinemijom i potencijalnim prolaktin zavisnim tumorima. (videti odeljak 5.3).

Hipoglikemija i sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona su prijavljivani tokom primene haloperidola (videti odeljak 4.8).

Venska tromboembolija

Zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (VTE), prilikom primene antipsihotika. 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 Haloperidol Sopharma i tokom nje, i preduzeti preventivne mere.

Odgovor na terapiju i obustava primene leka

Odgovor na lečenje antipsihotičnim lekovima može biti odložen kod shizofrenije.

Ako se terapija antipsihoticima obustavi, ponovna pojava simptoma povezanih sa osnovnim stanjem možda neće biti očigledna tokom nekoliko nedelja ili meseci.

Veoma retko su zabeleženi slučajevi akutnih simptoma obustave (uključujući mučninu, povraćanje i nesanicu) nakon nagle obustave visokih doza antipsihotika. Kao mera opreza, savetuje se postepena obustava primene leka.

Pacijenti sa depresijom

Preporučuje se da se lek Haloperidol Sopharma ne koristi kao monoterapija kod pacijenata kod kojih je depresija dominantna. On se može kombinovati sa antidepresivima za lečenje stanja kada istovremeno postoje i depresija i psihoze (videti odeljak 4.5).

Prelazak iz stanja manije u depresiju

U terapiji maničnih epizoda pacijenata sa bipolarnim poremećajem postoji rizik od prelaza iz stanja manije u depresiju. Veoma je važno kod pacijenta pratiti prelazak u depresivnu epizodu, sa pratećim rizikom od suicidalnog ponašanja, da bi se moglo intervenisati kada do tog prelaska dođe.

Slabi metabolizeri CYP2D6

Haloperidol Sopharma treba sa oprezom koristiti kod pacijenata za koje se zna da su slabi metabolizeri CYP2D6 i koji istovremeno primenjuju inhibitor CYP3A4.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih pacijenata.

Kardiovaskularna dejstva

Haloperidol Sopharma je kontraindikovano u kombinaciji 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, pimozid, 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 Haloperidol Sopharma 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 smanjenje aktivnosti enzima CYP2D6 može da dovede do povećanja koncentracije 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 Haloperidol Sopharma.

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 može se zadržati isti vremenski period nakon prekida primene leka. Tokom kombinovane terapije sa induktorima CYP3A4, preporučuje se da se pacijenti prate i da se poveća doza leka Haloperidol Sopharma, ako je neophodno. Nakon povlačenja induktora CYP3A4, koncentracija haloperidola može postepeno da se povećava i zbog toga može biti potrebno smanjenje doze leka Haloperidol Sopharma.

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

Dejstvo haloperidola na druge lekove

Haloperidol može da pojača depresiju centralnog nervnog sistema 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 CYP 2D6. Haloperidol inhibira metabolizam tricikličnih antidepresiva (npr. imipramina, desipramina), i tako povećava njihovu koncentraciju 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 Haloperidol Sopharma, 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 kongenitalnih poremećaja nakon izlaganja fetusa haloperidolu, uglavnom u kombinaciji sa drugim lekovima. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, treba izbegavati primenu leka Haloperidol Sopharma tokom trudnoće.

Kod novorođenčadi koji su bili izloženi antipsihoticima (uključujući i haloperidol) tokom trećeg tromesečja trudnoće, postoji rizik od neželjenih reakcija koje obuhvataju ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave primene leka 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 Haloperidol Sopharma, 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 umanjnjem steroidogeneze u gonadama kod pacijenata oba pola (videti odeljak 4.4).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Haloperidol Sopharma 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 vozilima, niti rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost haloperidola procenjivana je kod 284 pacijenata lečenih haloperidolom, koji su učestvovali u 3

placebo kontrolisane kliničke studije i kod 1295 pacijenata lečenih haloperidolom koji su učestvovali u šesnaest dvostruko slepih, aktivno kontrolisanih kliničkih studija.

Na osnovu objedinjenih podataka o bezbednosti iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće zabeležene neželjene reakcije leka bile su: ekstrapiramidalni poremećaj (34%), insomnija (19%), agitacija (15%), hiperkinezija (13%), glavobolja (12%), psihotični poremećaj (9%), depresija (8%), povećanje telesne mase (8%), tremor (8%), hipertenzija (7%), ortostatska hipotenzija (7%), distonija (6%) i somnolencija (5%).

Osim toga, bezbednost haloperidoldekanoata je bila procenjivana na 410 pacijenata koji su učestvovali u 3 studije sa komparatorom (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.

U tabeli 2 su navedene neželjene reakcije na sledeći način:

- Zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa haloperidolom.
- Zabeležene u kliničkim ispitivanjima sa haloperidoldekanoatom i koje su povezane sa aktivnom supstancom.
- Iz postmarketinškog iskustava sa haloperidolom i haloperidoldekanoatom.

Učestalost neželjenih reakcija je određena (ili procenjena) na osnovu kliničkih ispitivanja ili epidemioloških studija sa haloperidolom 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 2: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije				
	Učestalost				
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija		pancitopenija, agranulocitoza, trombocitopenijaneutropenija
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost		anafilaktične reakcije
Endokrini poremećaji				hiperprolaktinemija	nedovoljno lučenje antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i ishrane					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	agitacija, insomnija	psihotični poremećaj, depresija	stanje konfuzije, gubitak libida, smanjenje libida, nemir		
Poremećaji	ekstrapiramida	tardivna	konvulzije,	neuroleptički	akinezija, fenomen

nervnog sistema	lni poremećaj, hiperkinezija, glavobolja	diskinezija, akatizija, bradikinezija, diskinezija, distonija, hipokinezija, hipertonija, vrtohlavica, somnolencija, tremor	parkinsonizam, sedacija, nevoljne kontrakcije mišića	maligni sindrom, motorna disfunkcija, nistagmus	„zupčastog točka” (engl. <i>cogwheel rigidity</i>), lice poput maske
Poremećaji oka		okulogirne krize, poremećaj vida	zamućeni vid		
Kardiološki poremećaji			tahikardija		ventrikularna fibrilacija, <i>torsade de pointes</i> , ventrikularna tahikardija, ekstrasistole
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, ortostatska hipotenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja	bronhospazam	edem larinksa, laringospazam
Gastrointestinalni poremećaji		povraćanje, mučnina, konstipacija, suvoća usta, hipersalivacija			
Hepatobilijarni i poremećaji		poremećaj vrednosti u testovima funkcije jetre	hepatitis, žutica		akutna insuficijencija jetre,olestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	reakcije fotosenzitivnosti, urtikarija, pruritis, hiperhidroza		angioedem, ekfolijativni dermatitis, leukocitoklastični vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			tortikolis, ukočenost mišića, mišićni spazmi, mišićnoskeletna ukočenost	trizmus, trzanje mišića	rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		retencija urina			
Trudnoća, puerperijum i					sindrom obustave leka kod novorođenčadi

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

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

Klasni efekti antipsihotika

Srčani arrest je prijavljen tokom primene antipsihotika.

Sa antipsihotičnim lekovima zabeleženi su 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

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 za predoziranja zato što se njom uklanjaju 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 sprovoditi 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, preporučuje se parenteralna primena antiparkinsonika.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psiholeptici; derivati butirofenona

ATC šifra: N05AD01

Mehanizam dejstva

Haloperidol je antipsihotik koji pripada grupi butirofenona. On je snažan antagonist dopaminskih receptora tip 2 u CNS-u i u preporučenim dozama, ima slabu alfa-1 antiadrenergičku aktivnost i nema antihistaminergičku niti antiholinergičku aktivnost.

Farmakodinamsko dejstvo

Haloperidol suzbija deluzije i halucinacije što je direktna posledica blokiranja dopaminergičkih signala u mezolimbickom 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 stoji 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. Pored toga, antidopaminergičko dejstvo na hemoreceptore *trigger zone* u području *area postrema* objašnjava dejstvo haloperidola protiv mučnine i povraćanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intramuskularne primene, haloperidol se u potpunosti resorbuje. Maksimalna koncentracija haloperidola u plazmi se dostiže u roku od 20 do 40 minuta.

Distribucija

Srednja vrednost vezivanja 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 (srednje 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, kao i 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 primene je prosečno 21 sata (opseg: 13 do 36 sati). Prividni klirens haloperidola nakon ekstravaskularne primene je u opsegu od 0,9 do 1,5 L/h/kg i smanjuje se kod sporih 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 eliminisano putem fecesa, a 33% putem urina. Manje od 3% doze se izlučuje nepromenjeno u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Kod odraslih postoji linearni odnos između doze haloperidola i koncentracije u plazmi.

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 manji klirens manji i duže poluvreme eliminacije haloperidola kod starijih pacijenata. Rezultati su u okviru zabeležene varijabilnosti farmakokinetike haloperidola. Preporučuje 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, većinom 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 redukovanog 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 redukovanog 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 leka 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 odeljke 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 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 zauzetosti D₂ receptora od 60 do 80% najprikladniji 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 u farmakokinetici haloperidola i odnosa između koncentracije i dejstva, preporučuje se prilagođavanje individualne doze haloperidola na osnovu odgovora pacijenta, uzimajući u obzir podatke koji ukazuju da je vreme do postizanja polovine maksimalnog terapijskog odgovora nakon 5 dana. U pojedinačnim slučajevima se može razmotriti i merenje koncentracije haloperidola u krvi.

Kardiovaskularna dejstva

Rizik od produženja QTc intervala se povećava sa povećanjem doze haloperidola i koncentracija 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 osnovnu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. 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 na dopaminskim D₂ receptorima i hiperprolaktinijom. Značaj ovih nalaza tumora kod glodara, kada je u pitanju rizik po ljude, nije poznat.

U nekoliko objavljenih *in vitro* 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

S-mlečna kiselina;
voda za injekciju.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvor za injekciju ne sme se mešati sa drugim rastvorima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla sa oznakom za otvaranje ampule koja sadrži 1 mL rastvora za injekciju.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 10 ampula u jednom blisteru od PVC folije i Uputstvom za lek.

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

Pre primene potrebno je pregledati sadržaj ampule kako bi se utvrdilo da nema nataloženih čestica odnosno da nije došlo do promene boje rastvora.

- Pre nego što upotrebite ampulu, kratko je protrljajte između dlanova da biste ugrejali lek.
- Držite ampulu između palca i kažiprsta, tako da vrh ampule ostane slobodan.
- Drugom rukom uhvatite vrh ampule tako da kažiprst položite na vrat ampule, a palac na obojenu tačku paralelnu s identifikacijskim obojenim prstenom.
- Držeći palac na toj tački, naglo prelomite vrh ampule držeći drugi deo ampule čvrsto u ruci. Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.



7. NOSILAC DOZVOLE

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

000457226 2023

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

Datum prve dozvole: 26.07.2018.

Datum obnove dozvole: 04.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.