

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Haloperidol Krka 5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju (1 ampula) sadrži 5 mg haloperidola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju
Bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Haloperidol Krka otopina za injekciju indicirana je u odraslih bolesnika za:

- brzu kontrolu teške akutne psihomotoričke agitacije povezane s psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I kada peroralna terapija nije prikladna.
- akutno liječenje delirija kada su nefarmakološka liječenja neuspješna.
- liječenje blage do umjerene koreje kod Huntingtonove bolesti kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi i kada peroralna terapija nije prikladna.
- samostalnu ili kombiniranu profilaktičku terapiju u bolesnika s umjerenim do visokim rizikom od poslijeoperacijske mučnine i povraćanja kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi.
- kombinirano liječenje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučuje se niska početna doza, koja se mora prilagođavati sukladno bolesnikovu odgovoru kako bi se utvrdila minimalna učinkovita doza (vidjeti dio 5.2.).

Preporučene doze za Haloperidol Krka otopinu za injekciju navedene su u Tablici 1.

Tablica 1.: Preporučene doze haloperidola za odrasle u dobi od 18 ili više godina

<p>Brza kontrola teške akutne psihomotoričke agitacije povezane s psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I kada peroralna terapija nije prikladna</p> <ul style="list-style-type: none">- 5 mg intramuskularno.- Primjena se može ponavljati svakih sat vremena do postizanja dostatne kontrole simptoma.- U većine su bolesnika dovoljne doze do 15 mg na dan. Maksimalna doza je 20 mg na dan.- Nastavak primjene lijeka Haloperidol Krka potrebno je procijeniti u ranoj fazi liječenja (vidjeti dio 4.4.). Liječenje Haloperidol Krka otopinom za injekciju mora se prekinuti što je prije moguće sukladno kliničkoj indikaciji, a ako je potrebno daljnje liječenje, potrebno je uvesti oralni haloperidol uz pretvorbu doze u omjeru 1:1, a zatim prilagođavati dozu u skladu s kliničkim
<p>Akutno liječenje delirija kada su nefarmakološka liječenja neuspješna</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 – 10 mg intramuskularno.- Liječenje je potrebno započeti najnižom mogućom dozom i dozu je potrebno zatim postepeno povećavati u intervalima od 2 do 4 sata ako agitacija potraje, do maksimalno 10 mg na dan.
<p>Liječenje blage do umjerene koreje kod Huntingtonove bolesti kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi i kada peroralna terapija nije prikladna</p> <ul style="list-style-type: none">- 2 – 5 mg intramuskularno.- Primjena se može ponavljati svakih sat vremena do postizanja dostatne kontrole simptoma ili do maksimalno 10 mg na dan.
<p>Samostalna ili kombinirana profilaktička terapija u bolesnika s umjerenim do visokim rizikom od poslijeoperacijske mučnine i povraćanja kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 – 2 mg intramuskularno, pri uvođenju u anesteziju ili 30 minuta prije završetka anestezije.
<p>Kombinirano liječenje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja kada drugi lijekovi nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne podnosi</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 – 2 mg intramuskularno.

Prekid liječenja

Preporučuje se postupan prekid primjene haloperidola (vidjeti dio 4.4.).

Posebne populacije

Starije osobe

Preporučena početna doza haloperidola za starije bolesnike je polovica najniže doze za odrasle.

Daljnje doze mogu se primjenjivati i prilagođavati sukladno bolesnikovu odgovoru. U starijih se bolesnika preporučuje pažljivo i postupno povećavanje doze.

Maksimalna doza je 5 mg na dan.

Doze iznad 5 mg/dan smiju se uzeti u obzir samo u bolesnika koji su podnosili više doze te nakon ponovne procjene profila omjera koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije se ocjenjivao utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod liječenja bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, ali je potreban oprez. Međutim, bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije možda će biti potrebna niža početna doza te primjena i prilagodba daljnjih doza sukladno bolesnikovu odgovoru (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije se ocjenjivao utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Budući da se haloperidol opsežno metabolizira u jetri, preporučuje se prepoloviti početnu dozu. Daljnje doze mogu se primjenjivati i prilagođavati sukladno bolesnikovu odgovoru (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Haloperidol Krka otopine za injekciju u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Haloperidol Krka otopina za injekciju preporučuje se samo za intramuskularnu primjenu (vidjeti dio 4.4.). Za upute o rukovanju Haloperidol Krka otopinom za injekciju vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Komatozno stanje
- Depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS)
- Parkinsonova bolest
- Demencija s Lewyjevim tjelešcima
- Progresivna supranuklearna paraliza
- Poznato produljenje QTc intervala ili prirođeni sindrom dugog QT intervala
- Nedavno pretrpljen akutni infarkt miokarda
- Nekompenzirano zatajenje srca
- Ventrikularna aritmija ili *torsade de pointes* u anamnezi
- Nekorigirana hipokalijemija
- Istodobno liječenje lijekovima koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povećana smrtnost u starijih bolesnika s demencijom

U psihijatrijskih bolesnika koji su primali antipsihotike, uključujući haloperidol, prijavljeni su rijetki slučajevi iznenadne smrti (vidjeti dio 4.8.).

Starije osobe oboljele od psihoze povezane s demencijom koje se liječe antipsihoticima imaju povećan rizik od smrti. Analize sedamnaest placebo kontroliranih ispitivanja (najčešće u trajanju od 10 tjedana), uglavnom provedenih u bolesnika koji su uzimali atipične antipsihotike, pokazale su da je rizik od smrti među liječenim bolesnicima bio 1,6 – 1,7 puta veći nego u bolesnika koji su primali placebo. Tijekom tipičnog 10-tjednog kontroliranog ispitivanja, stopa smrti u bolesnika liječenih antipsihoticima iznosila je približno 4,5%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila približno 2,6%. Iako su uzroci smrti bili raznoliki, čini se da je većina smrtnih slučajeva bila kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. pneumonija) prirode. Opservacijska ispitivanja ukazuju na to da je liječenje starijih bolesnika haloperidolom također povezano s povećanom smrtnošću. Ta bi veza mogla biti snažnija kod primjene haloperidola nego kod atipičnih antipsihotika, najizraženija je tijekom prvih 30 dana nakon početka liječenja, a traje najmanje 6 mjeseci. Još nije razjašnjeno do koje se mjere ta povezanost može pripisati lijeku, a do koje mjere na nju utječu značajke bolesnika.

Haloperidol Krka otopina za injekciju nije indicirana za liječenje poremećaja ponašanja povezanih s demencijom.

Kardiovaskularni učinci

Kod primjene haloperidola prijavljeni su produljenje QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije, kao i iznenadna smrt (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.). Čini se da se rizik od tih događaja povećava kod većih doza, visokih plazmatskih koncentracija, predisponiranih bolesnika ili parenteralne primjene, osobito intravenske.

Haloperidol Krka otopina za injekciju preporučuje se samo za intramuskularnu injekciju. Međutim, ako se primjenjuje intravenski, mora se provoditi kontinuirano EKG praćenje zbog mogućeg produljenja QTc intervala i ventrikularnih aritmija.

Preporučuje se oprez u bolesnika s bradikardijom, srčanom bolešću, produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili značajnom konzumacijom alkohola u osobnoj anamnezi. Oprez je potreban i u bolesnika koji bi mogli imati visoke plazmatske koncentracije (vidjeti dio 4.4., Spori metabolizatori CYP2D6).

Preporučuje se provesti EKG snimanje prije intramuskularne primjene. U svih se bolesnika tijekom liječenja mora procijeniti potreba za EKG praćenjem zbog mogućeg produljenja QTc intervala i ventrikularnih aritmija, a kod ponovljenih intramuskularnih doza preporučuje se kontinuirano EKG praćenje. Kod primjene za profilaksu ili liječenje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja, preporučuje se EKG praćenje u trajanju do 6 sati nakon primjene Haloperidol Krka otopine za injekciju.

Preporučuje se smanjiti dozu haloperidola tijekom liječenja ako je QTc interval produljen, a liječenje se mora prekinuti ako QTc interval premaši 500 ms.

Neravnoteže elektrolita, kao što su hipokalijemija i hipomagnezijemija, povećavaju rizik od ventrikularnih aritmija i moraju se korigirati prije nego što se započne liječenje haloperidolom. Stoga se preporučuje odrediti početnu razinu elektrolita i kontrolirati je tijekom liječenja.

Također su prijavljene tahikardija i hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju) (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se oprez kada se haloperidol daje bolesnicima s manifestnom hipotenzijom ili ortostatskom hipotenzijom.

Cerebrovaskularni događaji

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji bolesnika s demencijom zabilježeno je približno trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih štetnih događaja kod primjene nekih atipičnih antipsihotika. Opservacijska ispitivanja u kojima se uspoređivala stopa moždanog udara u starijih bolesnika izloženih bilo kojem antipsihotiku i onih koji nisu bili izloženi takvim lijekovima pokazala su povećanu stopu moždanog udara među bolesnicima izloženima antipsihoticima. To povećanje može biti izraženije kod primjene svih butirofenona, uključujući haloperidol. Mehanizam u pozadini tog povećanja rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećan rizik za druge populacije bolesnika. Haloperidol Krka se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar.

Neuroleptički maligni sindrom

Haloperidol se dovodi u vezu s neuroleptičkim malignim sindromom – rijetkim idiosinkratskim odgovorom koji karakteriziraju hipertermija, generalizirana ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, promjene svijesti i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Hipertermija je često rani znak tog sindroma. Odmah se mora prekinuti liječenje antipsihotikom te uvesti odgovarajuća potporna terapija i pažljivo praćenje.

Tardivna diskinezija

U nekih se bolesnika tijekom dugotrajne terapije ili nakon prekida primjene lijeka može javiti tardivna diskinezija. Taj sindrom uglavnom karakteriziraju ritmični nevoljni pokreti jezika, lica, usta ili čeljusti.

U nekih bolesnika te manifestacije mogu biti trajne. Ponovno uvođenje liječenja, povećanje doze ili prelazak na neki drugi antipsihotik može zamaskirati taj sindrom. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući Haloperidol Krka.

Ekstrapiramidni simptomi

Mogu se pojaviti ekstrapiramidni simptomi (npr. tremor, ukočenost, hipersalivacija, bradikinezija, akatizija, akutna distonija). Primjena haloperidola povezana je s razvojem akatizije, koju karakterizira subjektivno neugodan ili tjeskoban nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću bolesnika da mirno sjedi ili stoji. Ona se najčešće javlja u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razviju ti simptomi povećanje doze može biti štetno.

Akutna distonija može se javiti tijekom prvih nekoliko dana liječenja lijekom Haloperidol Krka, ali prijavljen je i kasniji nastup, kao i nastup nakon povećanja doze. Simptomi distonije mogu uključivati (između ostaloga) tortikolis, grimase, trizmus, protruziju jezika i neuobičajene kretnje oka, uključujući okulogirnu krizu. Veći rizik od pojave takvih reakcija postoji među muškarcima i u mlađim dobnim skupinama. Akutna distonija može zahtijevati prekid primjene lijeka.

Za liječenje ekstrapiramidnih simptoma mogu se po potrebi propisati antiparkinsonici antikolinergičkog tipa, ali se ne preporučuje rutinsko propisivanje tih lijekova kao preventivna mjera. Ako je potrebno istodobno liječenje antiparkinsonikom i ako se on izlučuje brže od haloperidola, njegova će se primjena možda morati nastaviti nakon prekida primjene lijeka Haloperidol Krka kako bi se izbjegao nastup ili pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma. Kada se istodobno s lijekom Haloperidol Krka primjenjuju antikolinergici, uključujući antiparkinsonike, mora se uzeti u obzir mogući porast intraokularnog tlaka.

Napadaji/konvulzije

Postoje izvješća da haloperidol može potaknuti napadaje. Preporučuje se oprez u bolesnika koji imaju epilepsiju ili neko stanje koje stvara predispoziciju za napadaje (npr. ustezanje od alkohola i oštećenje mozga).

Hepatobilijarni sustav

Budući da se haloperidol metabolizira u jetri, u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije preporučuje se prepoloviti početnu dozu i primjenjivati lijek uz oprez (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.). Prijavljeni su izolirani slučajevi poremećaja jetrene funkcije ili hepatitisa, najčešće kolestatskog (vidjeti dio 4.8.).

Endokrini sustav

Tiroksin može pridonijeti toksičnosti haloperidola. Antipsihotici se u bolesnika s hipertireozom smiju primjenjivati samo uz oprez i uvijek u kombinaciji s terapijom za postizanje eutiroidnog stanja.

Hormonski učinci antipsihotika uključuju hiperprolaktinemiju, koja može uzrokovati galaktoreju, ginekomastiju i oligomenoreju ili amenoreju (vidjeti dio 4.8.). Ispitivanja tkivnih kultura pokazuju da prolaktin možda stimulira stanični rast kod tumora dojke u ljudi. Iako u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima nije utvrđena jasna veza između primjene antipsihotika i tumora dojke u ljudi, preporučuje se oprez u bolesnica s relevantnom anamnezom. Haloperidol Krka se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s otprije postojećom hiperprolaktinemijom te u bolesnika koji bi mogli imati tumore ovisne o prolaktinu (vidjeti dio 5.3.).

Kod primjene haloperidola prijavljeni su hipoglikemija i sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (vidjeti dio 4.8.).

Venska tromboembolija

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za VTE, prije i tijekom liječenja lijekom Haloperidol Krka treba utvrditi sve moguće faktore rizika za VTE i poduzeti preventivne mjere.

Odgovor na liječenje i prekid primjene

Kod shizofrenije, odgovor na liječenje antipsihoticima može biti odgođen.

Ako se prekine primjena antipsihotika, povratak simptoma povezanih s podležućom bolešću može postati primjetan tek nakon nekoliko tjedana ili mjeseci.

Vrlo su rijetko prijavljeni akutni simptomi ustezanja (uključujući mučninu, povraćanje i nesanicu) nakon naglog prekida primjene visokih doza antipsihotika. Kao mjera opreza, preporučuje se postupni prekid primjene.

Bolesnici oboljeli od depresije

Preporučuje se da se Haloperidol Krka ne primjenjuje sam u bolesnika u kojih je depresija predominantna. Može se kombinirati s antidepresivima za liječenje stanja kod kojih su istodobno prisutne depresija i psihoza (vidjeti dio 4.5.).

Prelazak iz manije u depresiju

Kod liječenja maničnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem postoji rizik od prelaska iz manije u depresiju. Važno je pratiti bolesnike kako bi se uočio mogući prelazak u depresivnu epizodu, praćenu rizicima poput suicidalnog ponašanja, i interveniralo kada do takvih prelazaka dođe.

Spori metabolizatori CYP2D6

Haloperidol Krka je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika za koje se zna da su spori metabolozatori citokroma P450 (CYP) 2D6 i kojima je istodobno primijenjen CYP3A4 inhibitor.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Kardiovaskularni učinci

Haloperidol Krka je kontraindiciran u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.3.). Primjeri uključuju:

- antiaritmike razreda IA (npr. dizopiramid, kinidin)
- antiaritmike razreda III (npr. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- određene antidepresive (npr. citalopram, escitalopram)
- određene antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromicin)
- druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprazidon)
- određene antimikotike (npr. pentamidin)
- određene antimalarike (npr. halofantrin)
- određene lijekove za poremećaje probavnog sustava (npr. dolazetron)
- određene lijekove koji se koriste za liječenje raka (npr. toremifen, vandetanib)
- neke druge lijekove (npr. bepridil, metadon)

Ovaj popis nije sveobuhvatan.

Preporučuje se oprez kada se Haloperidol Krka primjenjuje u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da uzrokuju neravnotežu elektrolita (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji mogu povisiti plazmatske koncentracije haloperidola

Postoji nekoliko putova metabolizma haloperidola (vidjeti dio 5.2.). Glavni putovi su glukuronidacija i redukcija ketona. Sudjeluje i sustav enzima citokroma P450, osobito CYP3A4, a u manjoj mjeri i CYP2D6. Inhibicija tih metaboličkih putova nekim drugim lijekom ili smanjenje aktivnosti enzima CYP2D6 može povisiti koncentracije haloperidola. Učinak inhibicije CYP3A4 i smanjene aktivnosti enzima CYP2D6 mogao bi biti aditivan (vidjeti dio 5.2.). Prema ograničenim i ponekad oprečnim informacijama, mogući porast plazmatskih koncentracija haloperidola pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP3A4 i/ili CYP2D6 može se kretati u rasponu od 20 do 40%, iako su u nekim slučajevima prijavljeni porasti i do 100%. Primjeri lijekova koji mogu povisiti koncentracije haloperidola u plazmi (na temelju kliničkog iskustva ili mehanizma u pozadini interakcija između lijekova) uključuju:

- inhibitore CYP3A4 – alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakvinavir, verapamil, vorikonazol
- inhibitore CYP2D6 – bupropion, klorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin, venlafaksin
- kombinirane inhibitore CYP3A4 i CYP2D6 – fluoksetin, ritonavir
- lijekove s nerazjašnjenim mehanizmom djelovanja – buspiron

Ovaj popis nije sveobuhvatan.

Povišene plazmatske koncentracije haloperidola mogu povećati rizik od nuspojava, uključujući produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.4.). Produljenja QTc Intervala opažena su kada se haloperidol primjenjivao zajedno s kombinacijom metaboličkih inhibitora ketokonazola (400 mg na dan) i paroksetina (20 mg na dan).

Preporučuje se nadzirati bolesnike koji uzimaju haloperidol istodobno s takvim lijekovima zbog mogućih znakova ili simptoma pojačanih ili produljenih farmakoloških učinaka haloperidola te prema potrebi smanjiti dozu lijeka Haloperidol Krka.

Lijekovi koji mogu sniziti plazmatske koncentracije haloperidola

Istodobna primjena haloperidola sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 može postupno sniziti plazmatske koncentracije haloperidola do te mjere da njegova djelotvornost može biti smanjena. Primjeri uključuju:

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, gospinu travu (*Hypericum perforatum*)

Ovaj popis nije sveobuhvatan.

Indukcija enzima može se primijetiti nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično je primjetna nakon približno 2 tjedna, a jednako se dugo može održati i nakon prekida primjene lijeka. Tijekom liječenja u kombinaciji s induktorima CYP3A4, preporučuje se nadzirati bolesnike i po potrebi povećati dozu lijeka Haloperidol Krka. Nakon prekida primjene induktora CYP3A4, koncentracija haloperidola može se postupno povećati pa će stoga možda biti potrebno smanjiti dozu lijeka Haloperidol Krka.

Poznato je da natrijev valproat inhibira glukuronidaciju, ali ne utječe na plazmatske koncentracije haloperidola.

Učinak haloperidola na druge lijekove

Haloperidol može pojačati depresiju SŽS-a izazvanu alkoholom ili lijekovima koji su depresori SŽS-a,

uključujući hipnotike, sedative ili snažne analgetike. Pojačan učinak na SŽS prijavljen je i kod primjene u kombinaciji s metildopom.

Haloperidol može antagonizirati djelovanje adrenalina i drugih simpatomimetika (npr. stimulansa poput amfetamina) i poništiti antihipertenzivne učinke adrenergičkih blokatora poput gvanetidina.

Haloperidol može antagonizirati učinak levodope i drugih agonista dopamina.

Haloperidol je inhibitor CYP2D6. Haloperidol inhibira metabolizam tricikličkih antidepresiva (npr. imipramina, dezipramina) i tako povisuje plazmatske koncentracije tih lijekova.

Drugi oblici interakcija

U rijetkim su slučajevima tijekom istodobne primjene litija i haloperidola prijavljeni sljedeći simptomi: encefalopatija, ekstrapiramidni simptomi, tardivna diskinezija, neuroleptički maligni sindrom, akutni moždani sindrom i koma. Većina tih simptoma bila je reverzibilna. Ostaje nejasno predstavljaju li oni zaseban klinički entitet.

Ipak, ako se u bolesnika koji istodobno primaju litij i Haloperidol Krka pojave navedeni simptomi, liječenje se mora odmah prekinuti.

Prijavljen je antagonizam učinka antikoagulansa fenindiona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka o primjeni u trudnica (više od 400 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformacijsku ni fetalnu/neonatalnu toksičnost haloperidola. Međutim, prijavljeni su izolirani slučajevi prirođenih mana nakon izlaganja ploda haloperidolu, uglavnom u kombinaciji s drugim lijekovima. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Haloperidol Krka u trudnoći.

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući haloperidol) u trećem tromjesečju trudnoće postoji rizik da se nakon rođenja pojave nuspojave, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji mogu biti različite težine i trajanja. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje novorođenčadi.

Dojenje

Haloperidol se izlučuje u majčino mlijeko. Male količine haloperidola pronađene su u plazmi i mokraći dojenčadi majki liječenih haloperidolom. Nema dovoljno podataka o učincima haloperidola u dojenčadi. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Haloperidol Krka.

Plodnost

Haloperidol povisuje razinu prolaktina. Hiperprolaktinemija može suprimirati GnRH u hipotalamusu i tako smanjiti lučenje gonadotropina iz hipofize. To može inhibirati reproduktivnu funkciju narušavanjem steroidogeneze u gonadama i u žena i u muškaraca (vidjeti dio 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Haloperidol Krka umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može doći do određenog stupnja sedacije ili smanjene budnosti, osobito kod primjene većih doza i na početku

liječenja; alkohol može dodatno pojačati te učinke. Preporučuje se savjetovati bolesnicima da tijekom liječenja ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se ne utvrdi kako lijek djeluje na njih.

4.8. Nuspojave

Sigurnost haloperidola ocjenjivala se u 284 bolesnika liječena haloperidolom koja su sudjelovala u 3 placebo kontrolirana klinička ispitivanja te u 1295 bolesnika liječenih haloperidolom koji su sudjelovali u 16 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja kontroliranih aktivnim usporednim lijekom.

Prema objedinjenim podacima o sigurnosti iz tih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave bile su: ekstrapiramidni poremećaj (34%), nesanica (19%), agitacija (15%), hiperkinezija (13%), glavobolja (12%), psihotični poremećaj (9%), depresija (8%), porast tjelesne težine (8%), tremor (8%), hipertenzija (7%), ortostatska hipotenzija (7%), distonija (6%) i somnolencija (5%).

Osim toga, ocjenjivala se i sigurnost haloperidoldekanoata u 410 bolesnika koji su sudjelovali u 3 ispitivanja s usporednim lijekom (u jednom se haloperidoldekanoat uspoređivao s flufenazinom, a u druga 2 s oralnom formulacijom haloperidola), 9 otvorenih ispitivanja i 1 ispitivanju odgovora na dozu.

U Tablici 2. navode se sljedeće nuspojave:

- nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima haloperidola
- nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima haloperidoldekanoata povezane s djelatnom tvari
- nuspojave haloperidola i haloperidoldekanoata prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava određena je (ili procijenjena) na temelju kliničkih ili epidemioloških ispitivanja haloperidola, a definira se kao:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema organskom sustavu i u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2. Nuspojave

Organski sustav	Nuspojava				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznat
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija		pancitopenija agranulocitoza, trombocitopenija neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost		anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji				hiperprolaktinemija	neodgovarajuće lučenje antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i prehrane					hipoglikemija

Organski sustav	Nuspojava				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznat
Psihijatrijski poremećaji	agitacija nesanica	psihotični poremećaj depresija	stanje konfuzije gubitak libida smanjen libido nemir		
Poremećaji živčanog sustava	ekstrapiramidni poremećaj hiperkinezija glavobolja	tardivna diskinezija akatzizija bradikinezija diskinezija distonija hipokinezija hipertonija omaglica sommelencija	konvulzije parkinsonizam sedacija nevoljne mišićne kontrakcije	neuroleptički maligni sindrom motorička disfunkcija nistagmus	akinezija fenomen „zupčaste ukočenosti“ (engl. <i>cogwheel rigidity</i>) hipomimija
Poremećaji oka		okulogirna kriza poremećaji vida	zamađljen vid		
Srčani poremećaji			tahikardija		ventrikularna fibrilacija <i>torsade de pointes</i> ventrikularna tahikardija ekstrasistole
Krvožilni poremećaji		hipotenzija ortostatska hipotenzija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i srednrsia			dispneja	bronhospazam	edem larinksa laringospazam
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje mučnina konstipacija suha usta hipersekreција sline			
Poremećaji jetre i žuči		odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije	hepatitis žutica		akutno zatajenje jetre kolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	reakcija fotoosjetljivosti urtikarija pruritus hiperhidroza		angioedem, eksfolijacijski dermatitis leukocitoklastični nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			tortikolis ukočenost mišića mišićni spazmi mišićno-koštana ukočenost	trizmus trzanje mišića	rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		retencija mokraće			

Organski sustav	Nuspojava				
	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznat
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					sindrom ustezanja lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6.)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija	amenoreja galaktoreja dismenoreja bol u dojkama, nelagoda u dojkama	menoragija poremećaj menstrualnog ciklusa poremećaj seksualne funkcije	prijapizam, ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			hipertermija edem poremećaj hoda		iznenadna smrt edem lica hipotermija
Pretrage		porast tjelesne težine smanjenje tjelesne težine		produljenje QT intervala na elektrokardiogramu	

Kod primjene haloperidola prijavljeni su produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, ventrikularne aritmije (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), *torsade de pointes* i iznenadna smrt.

Učinci skupine antipsihotika

Kod primjene antipsihotika prijavljen je srčani zastoj.

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze. Učestalost nije poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

Manifestacije predoziranja haloperidolom su prekomjerno izraženi poznati farmakološki učinci i nuspojave. Najizraženiji simptomi su teške ekstrapiramidne reakcije, hipotenzija i sedacija. Ekstrapiramidna reakcija manifestira se mišićnom ukočenošću i generaliziranim ili lokaliziranim tremorom. Moguća je i hipertenzija (češće nego hipotenzija).

U iznimnim slučajevima bolesnik može pasti u komu praćenu depresijom disanja i hipotenzijom, koje mogu biti dovoljno teške izazovu stanje nalik na šok. Mora se uzeti u obzir rizik od ventrikularnih aritmija, koje mogu biti povezane s produljenjem QTc intervala.

Liječenje

Ne postoji specifičan protulijek. Liječenje je potpuno. Ne preporučuje se dijaliza za liječenje predoziranja jer se njome uklanjaju samo vrlo male količine haloperidola (vidjeti dio 5.2.).

U bolesnika u komi mora se osigurati prohodnost dišnih putova uporabom orofaringealnog ili endotrahealnog tubusa. Depresija disanja može zahtijevati mehaničku ventilaciju.

Preporučuje se praćenje EKG-a i vitalnih znakova sve dok se EKG ne normalizira. Preporučuje se liječenje teških aritmija odgovarajućim antiaritmičkim mjerama.

Hipotenzija i cirkulatorni kolaps mogu se neutralizirati primjenom intravenskih tekućina, plazme ili koncentriranog albumina i vazopresora, poput dopamina ili noradrenalina. Ne smije se primijeniti adrenalin jer može izazvati izraženu hipotenziju u prisutnosti haloperidola.

U slučaju teških ekstrapiramidnih reakcija preporučuje se parenteralna primjena antiparkinsonika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici; antipsihotici; derivati butirofenona; ATK oznaka: N05AD01

Mehanizam djelovanja

Haloperidol je antipsihotik iz skupine butirofenona. On je snažan antagonist dopaminskih receptora tipa 2 u SŽS-u, koji u preporučenim dozama ostvaruje nisku alfa-1 antiadrenergičku aktivnost, ali nema antihistaminergičku ni antikolinergičku aktivnost.

Farmakodinamički učinci

Supresija deluzija i halucinacija kod primjene haloperidola izravna je posljedica njegova blokiranja dopaminergičke signalizacije u mezolimbickom putu. Blokada dopamina u SŽS-u utječe na bazalne ganglije (nigrostrijatalne putove). Haloperidol izaziva učinkovitu psihomotoričku sedaciju, što objašnjava povoljan učinak na maniju i druge agitacijske sindrome.

Djelovanje na bazalne ganglije vjerojatno je u podlozi neželjenih ekstrapiramidnih motoričkih učinaka (distonije, akatizije i parkinsonizma).

Antidopaminergički učinci haloperidola na laktotrope u prednjem režnju hipofize objašnjavaju hiperprolaktinemiju izazvanu inhibicijom dopaminom posredovane toničke inhibicije lučenja prolaktina. Osim toga, antidopaminergički učinak na kemoreceptorsku okidačku zonu u području *area postrema* objašnjava djelovanje protiv mučnine i povraćanja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene, haloperidol se apsorbira u potpunosti. Vršne plazmatske koncentracije haloperidola postižu se unutar 20 – 40 minuta.

Distribucija

Srednja vrijednost vezivanja haloperidola za proteine u plazmi odraslih osoba iznosi približno 88 - 92%. Primijećena je visoka interindividualna varijabilnost vezivanja za proteine u plazmi. Haloperidol

se brzo raspodjeljuje u različita tkiva i organe, na što ukazuje velik volumen distribucije (srednja vrijednost nakon intravenske primjene: 8 – 21 l/kg). Haloperidol lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Također prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Haloperidol se opsežno metabolizira u jetri. Glavni putovi metabolizma haloperidola u ljudi uključuju glukuronidaciju, redukciju ketona, oksidacijsku N-dealkilaciju i nastanak piridinskih metabolita. Smatra se da metaboliti haloperidola ne pridonose značajno njegovoj aktivnosti; međutim, redukcijjski put čini približno 23% biotransformacije, a ne može se potpuno isključiti povratna pretvorba reduciranog metabolita haloperidola u haloperidol. U metabolizmu haloperidola sudjeluju enzimi citokroma P450 CYP3A4 i CYP2D6. Inhibicija ili indukcija CYP3A4 te inhibicija CYP2D6 mogu utjecati na metabolizam haloperidola. Smanjenje aktivnosti enzima CYP2D6 može povisiti koncentracije haloperidola.

Eliminacija

Prosječno terminalno poluvrijeme eliminacije haloperidola nakon intramuskularne primjene iznosi 21 sat (raspon: 13 – 36 sati). Prividni klirens haloperidola nakon ekstravaskularne primjene kreće se u rasponu od 0,9 do 1,5 l/h/kg, a smanjen je u osoba koje su spori metabolizatori CYP2D6. Smanjena aktivnost enzima CYP2D6 može povisiti koncentracije haloperidola. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u bolesnika sa shizofrenijom, procijenjena interindividualna varijabilnost (koeficijent varijacije, %) klirensa haloperidola iznosila je 44%. Nakon intravenske primjene haloperidola, 21% doze izlučilo se fecesom, a 33% mokraćom. Manje od 3% doze izlučilo se mokraćom u neizmijenjenom obliku.

Linearnost/nelinearnost

U odraslih postoji linearna veza između doze haloperidola i njegovih plazmatskih koncentracija.

Posebne populacije

Starije osobe

Plazmatske koncentracije haloperidola u starijih bolesnika bile su više nego u mlađih odraslih osoba koje su primile istu dozu. Rezultati malih kliničkih ispitivanja ukazuju na manji klirens i dulje poluvrijeme eliminacije haloperidola u starijih bolesnika. Ti su rezultati unutar raspona opažene varijabilnosti farmakokinetike haloperidola. Preporučuje se prilagoditi dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije se ocjenjivao utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Približno jedna trećina doze haloperidola izlučuje se mokraćom, uglavnom u obliku metabolita. Manje od 3% primijenjenog haloperidola izlučuje se mokraćom u neizmijenjenom obliku. Smatra se da metaboliti haloperidola ne pridonose značajno njegovoj aktivnosti, ali se ne može potpuno isključiti povratna pretvorba reduciranog metabolita haloperidola u haloperidol. Iako se ne očekuje da će oštećenje bubrežne funkcije utjecati na eliminaciju haloperidola u klinički značajnoj mjeri, preporučuje se oprez u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, osobito onih s teškim oštećenjem, zbog dugog poluvijeka haloperidola i njegova reduciranog metabolita te mogućnosti akumulacije (vidjeti dio 4.2.).

Zbog velikog volumena distribucije haloperidola i visokog stupnja vezivanja za proteine, dijalizom se mogu ukloniti samo vrlo male količine.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije se ocjenjivao utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Međutim, oštećenje jetrene funkcije moglo bi značajno utjecati na farmakokinetiku haloperidola jer se on opsežno metabolizira u jetri. Stoga se u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije preporučuje prepoloviti početnu dozu i primjenjivati lijek uz oprez (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Terapijske koncentracije

Prema objavljenim podacima iz većeg broja kliničkih ispitivanja, terapijski se odgovor u većine bolesnika s akutnom ili kroničnom shizofrenijom postiže pri plazmatskim koncentracijama od 1 do 10 ng/ml. Određenoj će podskupini bolesnika možda biti potrebne više koncentracije zbog visoke interindividualne varijabilnosti farmakokinetike haloperidola.

U bolesnika s prvom epizodom shizofrenije terapijski se odgovor može postići već pri koncentracijama od 0,6 do 3,2 ng/ml, što je procijenjeno na temelju mjerenja zauzetosti receptora D₂, pod pretpostavkom da je stopa zauzetosti receptora D₂ od 60 – 80% najprikladnija za postizanje terapijskog odgovora i ograničavanje ekstrapiramidnih simptoma. U prosjeku se koncentracije unutar tog raspona mogu postići dozama od 1 do 4 mg na dan.

Zbog visoke interindividualne varijabilnosti farmakokinetike haloperidola te odnosa između koncentracija haloperidola i njegova učinka, preporučuje se prilagoditi individualnu dozu haloperidola prema bolesnikovu odgovoru, uzimajući u obzir podatke koji ukazuju na to da se polovica maksimalnog terapijskog odgovora postiže s 5-dnevnom odgodom. U pojedinim se slučajevima može razmotriti mjerenje koncentracija haloperidola u krvi.

Kardiovaskularni učinci

Rizik od produljenja QTc intervala povećava se s povećanjem doze i plazmatskih koncentracija haloperidola.

Ekstrapiramidni simptomi

Ekstrapiramidni simptomi mogu nastupiti unutar terapijskog raspona, ali je njihova učestalost obično veća kod primjene doza koje dovode do koncentracija viših od terapijskih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. U glodavaca je primjena haloperidola dovela do smanjenja plodnosti, ograničene teratogenosti te embriotoksičnih učinaka.

U ispitivanju kancerogenosti haloperidola primijećena su o dozi ovisna povećanja adenoma hipofize i karcinoma mliječnih žlijezda u ženki miševa. Uzroci tih tumora mogli bi biti dugotrajan antagonizam dopaminskih D₂-receptora i hiperprolaktinemija. Nije poznat značaj nalaza tih tumora u glodavaca za rizik u ljudi.

U nekoliko objavljenih ispitivanja *in vitro* pokazalo se da haloperidol blokira srčani hERG kanal. U nizu ispitivanja *in vivo*, intravenska primjena haloperidola u nekih životinjskih modela uzrokovala je značajno produljenje QTc intervala pri dozama od približno 0,3 mg/kg, koje su dovele do maksimalnih plazmatskih razina (C_{max}) najmanje 7 – 14 puta viših od terapijskih plazmatskih koncentracija od 1 – 10 ng/ml koje su se pokazale djelotvornima kod većine bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Te intravenske doze koje su produljile QTc interval nisu uzrokovale aritmije. U nekim su ispitivanjima na životinjama veće intravenske doze haloperidola, od 1 mg/kg ili više, uzrokovale produljenje QTc

intervala i/ili ventrikularne aritmije pri maksimalnim plazmatskim razinama (C_{max}) najmanje 38 – 137 puta višima od terapijskih plazmatskih koncentracija koje su se pokazale djelotvornima u većine bolesnika u kliničkim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktatna kiselina
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Injekcijske otopine ne smiju se miješati s drugim otopinama. Prije uporabe potrebno je pregledati sadržaj ampule i provjeriti da li je došlo do taloženja čestica ili promjena boje otopine.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

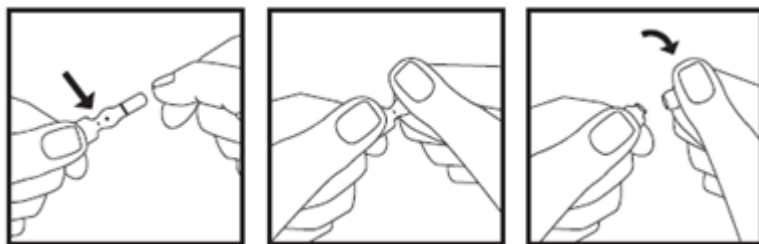
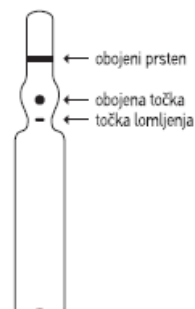
Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 smeđih ampula (2 x 5 ampula u zaštitnom plastičnom spremniku) sa po 1 ml otopine za injekciju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Prije nego što upotrijebite ampulu, kratko je protrljajte između dlanova da biste ugrijali lijek.
- Primite 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 točku paralelnu s identifikacijskim obojenim prstenom.
- Držeći palac na toj točki, naglo prelomite vrh ampule držeći drugi dio ampule čvrsto u ruci.



Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-534042727

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. rujna 2021.