

20000001

BG/MA/MA-47230

22-08-2019

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХАЛОПЕРИДОЛ-РИХТЕР 1,5 mg таблетки
HALOPERIDOL-RICHTER 1.5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg халоперидол (*haloperidol*).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 157 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Кръгли, плоски таблетки, със скосени ръбове, бели или почти бели, с отпечатан знак от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни пациенти на 18 и повече години

- Лечение на шизофрения и шизоафективно разстройство.
- Остро лечение на делир, когато нефармакологичните лечения са били неуспешни.
- Лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I.
- Лечение на остра психомоторна агитация, свързана с психотично разстройство или манийни епизоди на биполарно разстройство тип I.
- Лечение на персистираща агресия и психотични симптоми при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер и съдова деменция, когато нефармакологичните лечения са били неуспешни и когато има риск от причиняване на вреда на себе си или на други хора.
- Лечение на тикови разстройства, включително синдром на Турет при пациенти с тежко увреждане, след като възпитателни, психологически и други фармакологични лечения са били неуспешни.
- Лечение на лека до умерена хорея при болест на Хънтингтън, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре.



Педиатрични пациенти

Лечение на:

- Шизофрения при юноши на възраст от 13 до 17 години, когато другите фармакологични лечения са били неуспешни или не се понасят добре.
- Персистираща, тежка агресия при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с аутизъм или генерализирани разстройства в развитието, когато другите лечения са били неуспешни или не се понасят добре.
- Тикови разстройства, включително синдром на Турет, при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години с тежко увреждане, след като възпитателни, психологически и други фармакологични лечения са били неуспешни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчва се ниска начална доза, която след това може да се коригира според отговора на пациента. Пациентите трябва винаги да се поддържат на минималната ефективна доза (вж. точка 5.2).

Препоръките за дозиране на Халоперидол-Рихтер таблетки са представени на Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за дозиране на халоперидол при възрастни на 18 и повече години

Лечение на шизофрения и шизоафективно разстройство

- 2 до 10 mg/ден перорално като единична доза или разделени на 2 дози. Пациенти с първи епизод на шизофрения обикновено се повлияват с 2 до 4 mg/ден, докато пациенти с шизофрения с множество епизоди може да се нуждаят от дози до 10 mg /ден.
- Корекции на дозата може да се правят през 1 до 7 дни.
- Дози над 10 mg/ден не са показали по-добра ефикасност от по-ниски дози при повечето пациенти и може да предизвикат повишена честота на екстрапирамидни симптоми. Индивидуалното съотношение полза/риск трябва да се оцени, когато обмисляте приложение на дози над 10 mg/ден.
- Максималната доза е 20 mg/ден, тъй като при по-високи дози проблемите с безопасността надхвърлят клиничните ползи от лечението.

Остро лечение на делир, когато нефармакологичните лечения са били неуспешни

- 1 до 10 mg/ден перорално като единична доза или в 2 до 3 разделени дози.
- Трябва да се започне с най-ниската възможна доза и, ако агитацията продължава, дозата трябва да се коригира постепенно на 2- до 4-часови интервали до максимална доза 10 mg/ден.



Лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I

- 2 до 10 mg/ден перорално като единична доза или разделени на 2 дози.
- Корекции на дозата може да се правят през 1 до 3 дни.
- Дози над 10 mg/ден не са показали по-добра ефикасност от по-ниски дози при повечето пациенти и може да предизвикат повишена честота на екстрапирамидни симптоми. Индивидуалното съотношение полза-риск трябва да се оцени, когато обмисляте приложение на дози над 10 mg/ден.
- Максималната доза е 15 mg/ден, тъй като проблемите с безопасността надхвърлят клиничните ползи от лечение с по-високи дози.
- Продължителната употреба на халоперидол трябва да се оцени рано по време на лечението (вж. точка 4.4).

Лечение на остра психомоторна ажитация, свързана с психотично разстройство или манийни епизоди на биполарно разстройство тип I

- 5 до 10 mg перорално; ако е необходимо, повторете след 12 часа до максимална доза 20 mg/ден.
- Продължителната употреба на халоперидол трябва да се оцени рано по време на лечението (вж. точка 4.4).
- Когато се преминава от халоперидол интрамускулна инжекция, халоперидол перорално трябва да се започне при начално съотношение на дозата 1:1, последвано от коригиране на дозата според клиничния отговор.

Лечение на персистираща агресия и психотични симптоми при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер и съдова деменция, когато нефармакологичните лечения са били неуспешни и когато има риск от причиняване на вреда на себе си или на други хора

- 0,5 до 5 mg/ден перорално като единична доза или в 2 разделени дози.
- Корекции на дозата може да се правят през 1 до 3 дни.
- Необходимостта от продължително лечение трябва да се преоцени след не повече от 6 седмици.

Лечение на тикови разстройства, включително синдром на Турет, при пациенти с тежко увреждане, след като възпитателни, психологически и други фармакологични лечения са били неуспешни

- 0,5 до 5 mg/ден перорално като единична доза или в 2 разделени дози.



- Корекции на дозата може да се правят през 1 до 7 дни.
- Необходимостта от продължително лечение трябва да се преоценява през 6 до 12 месеца.

Лечение на лека до умерена хорея при болест на Хънтингтън, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре

- 2 до 10 mg/ден перорално като единична доза или в 2 разделени дози.
- Корекции на дозата може да се правят през 1 до 3 дни.

Халоперидол перорален разтвор трябва да се прилага при единична доза под 1,5 mg, която не може да се постигне с Халоперидол-Рихтер таблетки.

Специални популации

Старческа възраст

Препоръчват се следните начални дози халоперидол при пациенти в старческа възраст:

- Лечение на персистираща агресия и психотични симптоми при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер и съдова деменция, когато нефармакологичните лечения са били неуспешни и когато има риск от причиняване на вреда на себе си или на други хора – 0,5 mg/ден.
- Всички други показания – половината от най-ниската доза при възрастни.

Дозата на халоперидол може да се коригира в зависимост от отговора на пациента.

Препоръчва се внимателно и постепенно повишаване на дозата при пациенти в старческа възраст.

Максималната доза при пациенти в старческа възраст е 5 mg/ден.

Дози над 5 mg/ден трябва да се предвиждат само при пациенти, които са понесли високи дози, и след повторна оценка на индивидуалното съотношение полза-риск на пациента.

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на халоперидол не е оценено. Не се препоръчва коригиране на дозата, но е необходима предпазливост, когато се лекуват пациенти с бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане обаче може да се наложи по-ниска начална доза с последващо коригиране на по-малки стъпки и на по-продължителни интервали отколкото при пациентите без бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на халоперидол не е изследвано. Тъй като халоперидол се метаболизира в голяма степен в черния дроб, препоръчва се да се намали началната доза наполовина и дозата да се коригира



малки стъпки и на по-продължителни интервали отколкото при пациентите без чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на халоперидол таблетки при деца под възрастта, определена в показанията, не са установени. Липсват данни при деца под 3-годишна възраст. Препоръките за дозиране на халоперидол таблетки са представени на Таблица 2.

Таблица 2: Препоръки за дозиране на халоперидол при педиатрична популация

Лечение на шизофрения при юноши на възраст от 13 до 17 години, когато другите фармакологични лечения са били неуспешни или не се понасят добре

- Препоръчителната доза е 0,5 до 3 mg/kg/ден, разделена на дози (2 до 3 пъти на ден), прилагани перорално.
- Препоръчва се да се оцени индивидуалното съотношение полза-риск, когато се обмислят дози над 3 mg/ден.
- Максималната препоръчителна доза е 5 mg/ден.
- Продължителността на лечение трябва да се оценява индивидуално.

Лечение на персистираща, тежка агресия при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с аутизъм или генерализирани разстройства в развитието, когато другите лечения са били неуспешни или не се понасят добре.

- Препоръчителните дози са 0,5 до 3 mg/ден при деца на възраст от 6 до 11 години и 0,5 до 5 mg/ден при юноши на възраст от 12 до 17 години, разделени на дози (2 до 3 пъти на ден), прилагани перорално.
- Необходимостта от продължително лечение трябва да се преоцени след 6 седмици.

Лечение на тикови разстройства, включително синдром на Турет, при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години с тежко увреждане, след като възпитателни, психологически и други фармакологични лечения са били неуспешни

- Препоръчителните дози са 0,5 до 3 mg/ден при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години, прилагани перорално в разделени дози (2 до 3 пъти на ден).
- Необходимостта от продължително лечение трябва да се преоценява през 6 до 12 месеца.

Преустановяване на лечението

Препоръчва се постепенно преустановяване на халоперидол (вж. точка 4.4).

Пропуснатата доза

Ако пациенти пропуснат доза, препоръчва се да вземат следващата доза както обикновено и да не вземат двойна доза.



Начин на приложение
За перорална употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Коматозно състояние.
- Депресия на централната нервна система (ЦНС).
- Болест на Паркинсон.
- Деменция с телца на Леви.
- Прогресивна супрануклеарна парализа.
- Известно удължаване на QTc интервала или вроден синдром на удължен QT.
- Скорошен остър миокарден инфаркт.
- Некомпенсирана сърдечна недостатъчност.
- Анамнеза за камерна аритмия или torsades de pointes.
- Некоригирана хипокалиемия.
- Едновременно лечение с лекарствени продукти, които удължават QT интервала (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Повишена смъртност при хора в старческа възраст с деменция

Редки случаи на внезапна смърт се съобщават при психиатрични пациенти, приемащи антипсихотици, в т.ч. халоперидол (вж. точка 4.8).

Пациентите в старческа възраст със психоза, свързана с деменция, лекувани с антипсихотици, са изложени на повишен риск от смърт. Анализите на седемнадесет плацебо-контролирани проучвания (модална продължителност от 10 седмици) предимно на пациенти, приемащи атипични антипсихотици, показват риск от смърт при лекуваните пациентите между 1,6 и 1,7 пъти по-голям от риска от смърт при плацебо-лекувани пациенти. В хода на обичайното 10-седмично контролирано проучване честотата на смърт при пациентите, лекувани с антипсихотици, е около 4,5% в сравнение с честота от около 2,6% в групата с плацебо. Макар че причините за смъртта са различни, повечето смъртни случаи са или от сърдечно-съдово (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или от инфекциозно естество (напр. пневмония). Обсервационни проучвания показват, че лечението на пациенти в старческа възраст с халоперидол също е свързано с повишена смъртност. Тази връзка може да е по-силна при халоперидол отколкото при атипичните антипсихотични лекарствени продукти. Тя е най-изразена през първите 30 дни след началото на лечението и се запазва най-малко до 6 месеца. Все още не е изяснено до каква степен тази връзка може да се отдаде на лекарствения продукт, а не се повлиява от някои характеристики на пациентите.

Сърдечно-съдови ефекти

Освен внезапна смърт при приложение на халоперидол се съобщава и за удължаване на QTc и/или камерни аритмии (вж. точки 4.3 и 4.8). Рискът от тези събития изглежда се повишава при високи дози, високи плазмени концентрации, при предразположени пациенти или при парентерално приложение, особено интравенозно приложение.



Препоръчва се повишено внимание при пациенти с брадикардия, сърдечно заболяване, семейна анамнеза за удължаване на QTc или анамнеза за силна експозиция на алкохол. Препоръчва се предпазливост и при пациенти с потенциално високи плазмени концентрации (вж. точка 4.4, Слаби метаболитатори на CYP2D6).

Препоръчва се да се направи изходна ЕКГ преди лечението. По време на терапия при всички пациенти трябва да се оценява необходимостта от проследяване на ЕКГ за удължаване на QTc интервала и за камерни аритмии. Ако QTc се удължи по време на терапията, препоръчва се дозата да се намали при удължен QTc, но халоперидол трябва да се преустанови, ако QTc надхвърли 500 ms.

Електролитните нарушения като хипокалиемия и хипомагниемия повишават риска от камерни аритмии и трябва да се коригират преди да се започне лечение с халоперидол. Поради това се препоръчва проследяване на електролитите на изходно ниво и периодично след това.

Съобщават се също и тахикардия и хипотония (включително ортостатична хипотония) (вж. точка 4.8). Препоръчва се предпазливост, когато халоперидол се прилага на пациенти с манифестна хипотония или ортостатична хипотония.

Мозъчно-съдови събития

В рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на популация с деменция се наблюдава приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани събития с някои атипични антипсихотици. Обсервационни проучвания, сравняващи честотата на инсулт при пациенти в старческа възраст, с експозиция на някакъв антипсихотик, с честотата на инсулт при болни, които не са с експозиция на такива лекарствени продукти, установяват повишена честота на инсулт сред пациентите с експозиция. Това повишаване може да бъде по-високо при всички бутирофенони, включително халоперидол. Механизмът на този повишен риск е известен. Не може да се изключи повишен риска при други популации пациенти. Халоперидол трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Невролептичен малигнен синдром

Халоперидол е свързан с невролептичен малигнен синдром: рядък идиосинкратичен отговор, характеризиращ се с хипертермия, генерализирана мускулна ригидност, автономна нестабилност, променено съзнание и повишени нива на серумна креатин фосфокиназа. Хипертермията често е ранен признак за този синдром. Антипсихотичното лечение трябва да се спре незабавно и да се започне подходяща поддържаща терапия и внимателно проследяване.

Тардивна (късна) дискинезия

Късна дискинезия може да настъпи при някои пациенти на продължителна терапия или след преустановяване на лекарствения продукт. Синдромът се характеризира главно с ритмични неволеви движения на езика, лицето, устата или челюстта. Проявите може да са постоянни при някои пациенти. Синдромът може да се маскира при подновяване на лечението, при повишаване на дозировката или когато се преминава към различен антипсихотик. Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се помисли за преустановяване на всички антипсихотици, включително Халоперидол.

Екстрапирамидни симптоми



Може да се появят екстрапирамидни симптоми (напр. тремор, ригидност, хиперсаливация, брадикинезия, акатизия, остра дистония). Употребата на халоперидол е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или стресиращо безпокойство и необходимост от движение, често съпътствано от невъзможност да се седи или стои на едно място. Най-вероятно е това да настъпи в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Остра дистония може да настъпи през първите няколко дни на лечението с халоперидол, но се съобщава и за по-късно начало, както и за начало след повишения на дозата. Дистоничните симптоми може да включват, но не се ограничават до тортиколис, гримаси на лицето, тризмус, протрузия на езика и абнормни очни движения, включително окулогирна криза. Мъжкият пол и по-младите възрастови групи са изложени на по-висок риск от получаване на такива реакции. Острата дистония може често да наложи спиране на лекарствения продукт.

За лечение на екстрапирамидните симптоми може да се предпишат при нужда антипаркинсонови лекарствени продукти от антихолинергичен тип, но се препоръчва те да не се предписват рутинно като предпазна мярка. Ако се необходимо едновременно лечение с антипаркинсонов лекарствен продукт, може да се наложи то да се продължи след спирането на халоперидол, ако неговата екскреция е по-бърза от тази на халоперидол, за да се избегне развитието или влошаването на екстрапирамидни симптоми. Когато антихолинергични лекарствени продукти, включително антипаркинсонови лекарствени продукти, се прилагат едновременно с халоперидол, трябва да се има предвид възможното повишаване на вътреочното налягане.

Припадъци/конвулсии

Съобщава се, че халоперидол може да отключи припадъци. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, страдащи от епилепсия, и при състояния, предразполагащи към припадъци (напр. алкохолно отнемане и мозъчно увреждане).

Хепатобилиарни проблеми

Тъй като халоперидол се метаболизира в черния дроб, препоръчва се коригиране на дозировката и предпазливост при пациенти с чернодробно увреждане, (вж. точки 4.2 и 5.2). Съобщават се отделни случаи на отклонения в чернодробната функция или хепатит, най-често холестатичен (вж. точка 4.8).

Проблеми от страна на ендокринната система

Тироксинът може да способства за токсичността на халоперидол. Антипсихотичната терапия при пациенти с хипертиреоидизъм трябва да се използва предпазливо и трябва винаги да се придружава от терапия за достигане на еутиroidно състояние.

Хормоналните ефекти на антипсихотиците включват хиперпролактинемия, която може да предизвика галакторея, гинекомастия и олигоменорея или аменорея (вж. точка 4.8). Проучвания на тъканни култури показват, че клетъчният растеж при тумори на гърдата при човека може да се стимулира от пролактин. Въпреки че ясна връзка между приложението на антипсихотици и туморите на гърдата при човека не е доказана в клиничните и епидемиологичните проучвания, препоръчва се предпазливост при пациенти със съответната медицинска анамнеза. Халоперидол трябва да се използва предпазливо при пациенти с налична хиперпролактинемия и при пациенти с възможно пролактин.



зависими тумори (вж. точка 5.3).

Хипогликемия и на синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон се съобщават при лечение с халоперидол (вж. точка 4.8).

Венозна тромбоемболия

Случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) се съобщават при лечение с антипсихотици. Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, трябва да се установят всички възможни рискови фактори за ВТЕ преди и по време на лечение с Халоперидол-Рихтер и да се предприемат предпазни мерки.

Отговор и преустановяване на лечението

При шизофрения отговорът към антипсихотичното лечение може да бъде забавен.

При преустановяване на антипсихотиците симптомите на рецидивирание на подлежащото състояние може да не се проявят до няколко седмици или месеци.

Има много редки съобщения за остри симптоми на отнемане (включително гадене, повръщане и безсъние), при рязко спиране приема на високи дози от антипсихотични лекарства. Като предпазна мярка се препоръчва постепенно преустановяване.

Пациенти с депресия

Препоръчва се халоперидол да не се прилага самостоятелно при пациенти с преобладаваща депресия. Той може да се комбинира с антидепресанти за лечение на състоянията, в които съществува едновременно депресията и психозата (вж. точка 4.5).

Преминаване от мания към депресия

Има риск при лечението на пациенти с манийни епизоди на биполарно разстройство, те да преминават от мания към депресия. Проследяването на пациентите за преминаване към депресивен епизод със съпътстващите рискове като суицидно поведение е важно, за да се извърши интервенция при настъпване на такива промени.

Слаби метаболитатори на CYP2D6

Халоперидол трябва да се прилага предпазливо при пациенти, за които е известно, че са слаби метаболитатори на цитохром P450 (CYP) 2D6 и които приемат едновременно инхибитор на CYP3A4.

Педиатрична популация

Наличните данни за безопасността при педиатрични пациенти показват риск от развитие на екстрапирамидни симптоми, включително късна дискинезия и седация. Има ограничени данни за дългосрочната безопасност.

Помощно вещество

Една таблетка Халоперидол-Рихтер съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Сърдечно-съдови ефекти

Халоперидол е противопоказан за приложение в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала (вж. точка 4.3). Примерите включват:

- Антиаритмици клас IA (напр. дизопирамид, хинидин);
- Антиаритмици клас III (напр. амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол);
- Някои антидепресанти (напр. циталопрам, есциталопрам);
- Някои антибиотици (напр. азитромицин, кларитромицин, еритромицин, левофлоксацин, мофлоксацин, телитромицин);
- Други антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, пимозид, сертиндол, зипразидон);
- Някои антимикотици (напр. пентамидин);
- Някои антималярийни средства (напр. халофантрин);
- Някои стомашно-чревни лекарствени продукти (напр. доласетрон);
- Някои лекарствени продукти, използвани при рак (напр. торемифен, вандетаниб);
- Някои други лекарствени продукти (напр. бепридил, метадон).

Този списък не е изчерпателен.

Препоръчва се предпазливост, когато халоперидол се използва в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на халоперидол

Халоперидол се метаболизира по няколко пътища (вж. точка 5.2). Основните пътища са глюкурониране и кетонна редукция. Ензимната система на цитохром P450 също участва, особено CYP3A4 и в по-малка степен CYP2D6. Инхибирането на тези пътища на метаболизъм от друг лекарствен продукт или намаляване на ензимната активност на CYP2D6 може да доведе до повишение на концентрациите на халоперидол. Ефектът от инхибирането на CYP3A4 и от намалената ензимна активност на CYP2D6 може да бъде адитивен (вж. точка 5.2). Въз основа на ограничена и понякога противоречаща си информация, потенциалното повишение на плазмените концентрации на халоперидол при едновременно приложение на инхибитор на CYP3A4 и/или CYP2D6 може да варира между 20 до 40%, въпреки че в някои случаи се съобщават повишения до 100%. Примерите за лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на халоперидол (въз основа на клиничния опит или механизма на лекарствените взаимодействия), включват:

- Инхибитори на CYP3A4 – алпразолам, флувоксамин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, саквинавир, верапамил, вориконазол;
- Инхибитори на CYP2D6 – бупропион, дулоксетин, пароксетин, сертралин, хлорпромазин, прометазин, венлафаксин;
- Комбинирани инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6: флуоксетин, ритонавир;
- Несигурен механизъм – буспирон.

Този списък не е изчерпателен.

Повишените плазмени концентрации на халоперидол може да доведат до повишен риск от



нежелани събития, включително удължаване на QTc (вж. точка 4.4). Удължаване на QTc е наблюдавано, когато халоперидол е прилаган в комбинация с метаболитните инхибитори кетоконазол (400 mg/ден) и пароксетин (20 mg/ден). Препоръчва се пациентите, които приемат халоперидол едновременно с такива лекарствени продукти, да се проследяват за признаци или симптоми на засилени или удължени фармакологични ефекти на халоперидол, а дозата на халоперидол да се намали според нуждите.

Лекарствени продукти, които могат да понижат плазмените концентрации на халоперидол
Едновременното приложение на халоперидол с мощни ензимни индуктори на CYP3A4 може постепенно да понижат плазмените концентрации на халоперидол до такава степен, че може да се понижи ефикасността. Примерите включват:

- Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Този списък не е изчерпателен.

Ензимна индукция може да се наблюдава след няколко дни лечение. Максимална ензимна индукция обикновено се наблюдава след около 2 седмици и след това може да се поддържа за същия период от време след прекратяване на лечението с лекарствения продукт. По време на комбинирано лечение с индуктори на CYP3A4 се препоръчва пациентите да се наблюдават и дозата на халоперидол да се повиши според нуждите. След прекъсването на приложението на индуктора на CYP3A4 концентрацията на халоперидол може постепенно да се повиши и поради това може да се наложи намаляване на дозата на халоперидол.

Известно е, че натриевият валпроат инхибира глюкуронирането, но не повлиява плазмените концентрации на халоперидол.

Ефект на халоперидол върху други лекарствени продукти

Халоперидол може да усилва потискането на ЦНС, предизвикано от алкохол или лекарствени продукти, потискащи ЦНС, включително сънотворни, седативи или силни аналгетици. Засилен ефект върху ЦНС се съобщава също и когато се комбинира с метилдопа.

Халоперидол може да антагонизира действието на адреналин и други симпатомиметични лекарствени продукти (напр. стимуланти като амфетамините) и да намали антихипертензивното действие на антиадренергичните блокери като гванетидин.

Халоперидол може да антагонизира ефекта на леводопа и други допаминови агонисти.

Халоперидол е инхибитор на CYP 2D6. Халоперидол инхибира метаболизма на трицикличните антидепресанти (напр. имипрамин, дезипрамин), като по този начин повишава плазмените концентрации на тези лекарствени продукти.

Други форми на взаимодействие

В редки случаи по време на едновременна употреба на литий и халоперидол се съобщават следните симптоми: енцефалопатия, екстрапирамидни симптоми, късна дискинезия, невролептичен малигнен синдром, остър мозъчен синдром и кома. Повечето от тези симптоми са обратими. Остава неясно дали това представлява отделна клинична единица. Въпреки това при пациенти, които са лекувани едновременно с литий и халоперидол, се препоръчва терапията да се спре незабавно при възникването на такива симптоми.

Съобщава се за антагонизиране на ефекта на антикоагуланта фениндион.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 400 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на халоперидол. Има обаче отделни съобщения за вродени дефекти след фетална експозиция на халоперидол в комбинация с други лекарствени продукти. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на халоперидол по време на бременност.

Новородените кърмачета, с експозиция на антипсихотици (включително халоперидол) по време на третото тримесечие на бременността, са в риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за ажитация, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Поради това, препоръчва се новородените кърмачета да се проследяват внимателно.

Кърмене

Халоперидол се екскретира в човешката кърма. Малки количества халоперидол се откриват в плазмата и урината на кърмени новородени от майки, лекувани с халоперидол. Има недостатъчна информация за ефектите на халоперидол при естествено хранени кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с халоперидол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Халоперидол повишава нивото на пролактин. Хиперпролактинемията може да подтисне хипоталамусния GnRH, което води до намалена секреция на хипофизарния гонадотропин. Това може да инхибира репродуктивната функция чрез увреждане на стероидната генеза в гонадите както при болни жени, така и при болни мъже (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Халоперидол повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Може да настъпи известна седация или намаляване на бдителността, особено при повишени дози и в началото на лечението, като това може да се потенцира от алкохол. Препоръчва се пациентите да се съветват да не шофират и да не работят с машини по време на лечение по време на лечението, докато не стане известна тяхната чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на халоперидол е оценена при 284 пациенти, лекувани с халоперидол, участващи в 3 плацебо-контролирани клинични проучвания, и при 1295 пациенти, участващи в 16 двойнослепи, клинични проучвания, контролирани с активен компаратор.

Въз основа на сборни данни за безопасността от тези клинични проучвания най-често съобщаваните нежелани реакции са: екстрапирамидно нарушение (34%), безсъние (19%), ажитация (15%), хиперкинезия (13%), главоболие (12%), психотично разстройство (9%).



депресия (8%), повишено телло (8%), тремор (8%), хипертония (7%), ортостатична хипотензия (7%), дистония (6%) и сънливост (5%).

Освен това, безопасността на халоперидол деканоат е оценявана при 410 пациенти, които участват в 3 проучвания с компаратор (1 сравняващо халоперидол деканоат спрямо флуфеназин и 2 сравняващи формите с деканоат с перорален халоперидол), 9 открити проучвания и 1 проучване доза-отговор.

В Таблица 3 са изброени нежеланите реакции както следва:

- Съобщени в клиничните проучвания с халоперидол;
- Съобщени в клиничните проучвания с халоперидол деканоат и свързани с активното вещество;
- От постмаркетинговия опит с халоперидол и халоперидол деканоат.

Честотите на нежеланите реакции се основават на (или са изчислени от) клинични изпитвания или епидемиологични проучвания с халоперидол и са оценени в съответствие със следната условна класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) и много редки ($<1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас и по реда на намаляваща сериозност в рамките на всяка категория по честота.

Таблица 3: Нежелани реакции

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | | | | |
|--|------------------|-------|---------------------|--------------------|---|
| | Честота | | | | |
| | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | Левкопения | | Панцитопения Агранулоцитоза Тромбоцитопения Неутропения; |
| Нарушения на имунната система | | | Свръхчувствителност | | Анафилактични реакции |
| Ендокринни нарушения | | | | Хиперпролактинемия | Нарушена секреция на антидиуретичния хормон |
| Нарушения на метаболизма и | | | | | Хипогликемия |



| | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| храненето | | | | | |
| Психични нарушения | Ажитация Безсъние | Психотично разстройство Депресия | Състояние на обърканост Загуба на либидо Намалено либидо Безпокойство | | |
| Нарушения на нервната система | Екстрапирамидно нарушение Хиперкинезия Главоболие | Тардивна (късна) дискинезия, Акатизия Брадикинезия Дискинезия Дистония Хипокинезия, Хипертония, Замайване Сънливост, Тремор | Конвулсия Паркинсонизъм Седация Неволеви мускулни съкращения | Невролептичен малигнен синдром Моторна дисфункция Нистагъм | Акинезия Феномен на зъбчатото колело Масковидно лице |
| Нарушения на очите | | Окулогирна криза Зрителни нарушения | Замъглено зрение | | |
| Сърдечни нарушения | | | Тахикардия | | Камерно мъждене Torsade de pointes Камерна тахикардия Екстрасистоли |
| Съдови нарушения | | Хипотония Ортостатична хипотония | | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | Диспнея | Бронхоспазм | Оток на ларинкса Ларингоспазм |



| | | | | | |
|---|--|--|--|--------------------------------|--|
| Стомашно-чревни нарушения | | Повръщане Гадене Запек Сухота в устата Слюнчна хиперсекреция | | | |
| Хепатобилиарни нарушения | | Отклонения във функционалните чернодробни показатели | Хепатит Жълтеница | | Остра чернодробна недостатъчност Холестаза |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Обрив | Реакции на фоточувствителност Уртикария Сърбеж Хиперхидроза | | Ангиедем Екسفолитивен дерматит Левкоцитокластен васкулит |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | Тортиколис Мускулна ригидност Мускулни спазми Мускулно-скелетна скованост | Тризмус Мускулно потрепване | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Задържане на урина | | | |
| Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период | | | | | Неонатален синдром на отнемане (вж. точка 4.6) |



| | | | | | |
|--|--|----------------------------------|---|--|--|
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Еректилна дисфункция | Аменорея, Галакторея Дисменорея Болка в гърдата Дискомфорт в гърдата | Менорагия Менструално нарушение Сексуална дисфункция | Приапизъм Гинекомастия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | Хипертермия Оток Нарушение на походката | | Внезапна смърт Оток на лицето Хипотермия |
| Изследвания | | Повишено тегло Намалено тегло | | Удължен QT-интервал, измерен чрез електрокардиограма | |

Удължаване на QT на електрокардиограма, камерни аритмии (камерно мъждене, камерна тахикардия), torsade de pointes и внезапна смърт се съобщават при приемане на халоперидол.

Ефекти на класа антипсихотици

При приложение на антипсихотици се съобщава за сърдечен арест.

При приложение на антипсихотици са съобщавани случаи на венозен тромбоемболизъм, включително случаи на белодробна емболия и случаи дълбока венозна тромбоза. Честотата е неизвестна.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Проявите на предозиране с халоперидол представляват засилени известните фармакологични ефекти и нежелани реакции. Най-очевидните симптоми са тежки екстрапирамидни реакции, хипотония и седация. Екстрапирамидната реакция се проявява с мускулна ригидност и генерализиран или локализиран тремор. Възможна е също по-скоро хипертензия отколкото хипотензия.

В изключителни случаи пациентът може да изпадне в кома с рестиракторна депресия и



хипотензия, които могат да бъдат достатъчно тежки, за да доведат до шокоподобно състояние. Трябва да се има предвид рискът от камерни аритмии, възможно свързан с удължаване на QTc.

Лечение

Няма специфичен антидот. Лечението е поддържащо. Ефикасността на активния въглен не е установена. При лечението на предозирането не се препоръчва диализа, защото тя отстранява само много малки количества халоперидол (вж. точка 5.2).

При коматозни пациенти трябва да се осигурят свободни дихателни пътища чрез прилагане на орофарингеален въздуховод или ендотрахеална тръба. Респираторната депресия може да наложи изкуствено дишане.

Препоръчва се проследяване на ЕКГ и жизнено важните функции, като това проследяване продължи до нормализирането на ЕКГ. Препоръчва се лечение на тежките аритмии с подходящи антиаритмични мерки.

Хипотонията и циркулаторният колапс може да се преодолеят чрез приложение на интравенозни течности, плазма или концентриран албумин и вазопресорни средства, като допамин или норадреналин. Не трябва да се използва адреналин, защото той може да предизвика дълбока хипотония при наличието на халоперидол.

В случай на тежки екстрапирамидни реакции се препоръчва парентерално приложение на антипаркинсонов лекарствен продукт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици; Антипсихотици, производни на бутирофенона; АТС код: N05AD01

Механизъм на действие

Халоперидол е антипсихотик, принадлежащ към групата на бутирофеноните. Той е мощен антагонист на централните допаминови рецептори тип 2 и в препоръчителните дози има ниска алфа-1 антиадренергична активност, като не притежава антихистаминергична или антихолинергична активност.

Фармакодинамични ефекти

Халоперидол подтиска налудностите и халюцинациите като пряко следствие от блокиране на допаминергичното активиране на мезолимбичния път. Ефектът на блокиране на централните допаминови рецептори повлиява активността на базалните ганглии (нигростриатусните снопове). Халоперидол предизвиква ефикасна психомоторна седация, което обяснява благоприятния ефект върху манията и другите ажитационни синдроми.

Активността върху базалните ганглии вероятно вероятно е в основата на нежеланите екстрапирамидни моторни ефекти (дистония, акатизия и паркинсонизъм).



Антидопаминергичните ефекти на халоперидол върху лактотропите в предния дял на хипофизата обяснява хиперпролактинемията, дължаща се на инхибиране на допамин-медираното тонично инхибиране на пролактиновата секреция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Средната бионаличност на халоперидол след приложение на таблетка или перорален разтвор е 60 до 70%. Максимални плазмени нива на халоперидол обикновено се достигат в рамките на 2 до 6 часа след перорален прием. Наблюдавана е голяма интериндивидуална вариабилност на плазмените концентрации. Стационарно състояние се достига в рамките на 1 седмица от началото на лечението.

Разпределение

Средното свързване на халоперидол с плазмените протеини при възрастни е приблизително 88 до 92%. Съществува голяма интериндивидуална вариабилност на свързването с плазмените протеини. Халоперидол бързо се разпределя в различните тъкани и органи, което личи от големия обем на разпределение (средни стойности 8 до 21 l/kg след интравенозно приложение). Халоперидол преминава лесно кръвно-мозъчната бариера. Той преминава също и през плацентата и се екскретира в кърмата.

Биотрансформация

Халоперидол се метаболизира екстензивно в черния дроб. Основните метаболитни пътища на халоперидол при хора включват глюкурониране, кетонна редукция, оксидативно N-дезалкилиране и образуване на пиридинови метаболити. Счита се, че метаболитите на халоперидол не допринасят значително за неговата активност. На редукцията обаче се падат приблизително 23% от биотрансформацията, като не може напълно да се изключи обратно превръщане на редуцирания метаболит на халоперидол в халоперидол. Ензимите CYP3A4 и CYP2D6 на цитохром P450 участват в метаболизма на халоперидол. Инхибиране или индукция на CYP3A4 или инхибиране на CYP2D6 може да повлияе метаболизма на халоперидол. Понижение на ензимната активност на CYP2D6 може да доведе до повишение на концентрациите на халоперидол.

Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот на халоперидол е средно 24 часа (границы 15 до 37 часа) след перорално приложение. Привидният клирънс на халоперидол след екстравакуларно приложение варира от 0,9 до 1,5 l/h/kg и е намален при слабите метаболитатори на CYP2D6. Понижената CYP2D6 ензимна активност може да доведе до повишени концентрации на халоперидол. В един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с шизофрения интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариране, %) на клирънса на халоперидол е изчислена че е 44%. След интравенозно приложение на халоперидол 21% от дозата се елиминира с фекалиите, а 33% в урината. Под 3% от дозата се екскретира в непроменен вид в урината.

Линейност/нелинейност

Между дозата и плазмените концентрации на халоперидол при възрастни съществува линейна връзка.

Специални популации



Старческа възраст

Плазмените концентрации на халоперидол при пациенти в старческа възраст са по-високи от тези при по-младите възрастни след приложението на една и съща доза. Резултатите от малки клинични проучвания показват по-нисък клирънс и по-дълъг елиминационен полуживот на халоперидол при пациенти в старческа възраст. Резултатите са в рамките на наблюдаваната вариабилност на фармакокинетиката на халоперидол. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на халоперидол не е изследвано. Около една трета от дозата на халоперидол се екскретира в урината предимно под формата на метаболити. Под 3% от приложения халоперидол се елиминира в непроменен вид в урината. Счита се, че метаболитите на халоперидол не допринасят значително за неговата активност, въпреки че не може напълно да се изключи обратно превръщане на редуцирания метаболит на халоперидола в халоперидол. Макар че не се очаква увреждане на бъбречната функция да повлияе елиминирането на халоперидол в клинично значима степен, препоръчва се предпазливост при пациенти с бъбречно увреждане и особено при пациенти с тежко бъбречно увреждане поради продължителния полуживот на халоперидол и на редуцирания му метаболит и възможността от кумулиране (вж. точка 4.2).

Поради големия обем на разпределение на халоперидол и изразеното му свързване с протеините, само много малки количества се отстраняват чрез диализа.

Чернодробно увреждане

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на халоперидол не е оценено. Чернодробното увреждане обаче може да окаже значителен ефект върху фармакокинетиката на халоперидол, защото той се метаболизира екстензивно в черния дроб. Поради това при пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва коригиране на дозата и предпазливост (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

В педиатричните проучвания са установени ограничени данни за плазмените концентрации, включващи 78 пациенти с различни заболявания (шизофрения, психотично разстройство, синдром на Турет, аутизъм), получавали перорално дози халоперидол до максимум 30 mg/ден. Тези проучвания включват предимно деца и юноши на възраст между 2 и 17 години. Плазмените концентрации, измерени в различни времеви точки и след различна продължителност на лечение, са или неизмерими или варират до максимум 44,3 ng/ml. Наблюдавана е голяма интериндивидуална вариабилност на плазмените концентрации както при възрастните. При децата има тенденция към по-кратък полуживот в сравнение с възрастните.

В 2 клинични проучвания при деца, приемащи халоперидол за лечение на тикове и синдром на Tourette, положителният отговор на лечението се свързва с плазмени концентрации от 1 до 4 ng/ml.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Терапевтични концентрации

Въз основа на публикувани данни от множество клинични проучвания терапевтични



отговор е получен при повечето пациенти с остра или хронична шизофрения при плазмени концентрации от 1 до 10 ng/ml. Подгрупи пациенти може да се нуждаят от по-високи концентрации поради голямата интериндивидуална вариабилност на фармакокинетиката на халоперидол.

При пациенти с първи епизод на шизофрения терапевтичен отговор може да получи при ниски концентрации дори от 0,6 до 3,2 ng/ml според преценките, основаващи се на измерването на ангажирането на D₂ рецепторите, като се приема, че ниво на ангажиране на D₂ рецепторите от 60 до 80% е най-подходящо за получаване на терапевтичен отговор и ограничаване на екстрапирамидните симптоми. Средно, концентрации в тези граници ще се получат с дози от 1 до 4 mg дневно.

Поради голяма интериндивидуална вариабилност във фармакокинетиката на халоперидол и връзката концентрация-ефект препоръчва се да се коригира индивидуалната доза халоперидол въз основа на отговора на пациента, като се вземат предвид данните, които показват време на забавяне от 5 дни за достигане на половината от максималния терапевтичен отговор. Може да се има предвид измерване на концентрациите на халоперидол в кръвта в отделните случаи.

Сърдечно-съдови ефекти

Рискът от удължаване на QTc се увеличава с повишаване на дозата и плазмените концентрации на халоперидол.

Екстрапирамидни симптоми

Екстрапирамидни симптоми може да възникнат в терапевтичните граници, въпреки че честотата обикновено е по-висока при дози, водещи до по-високи от терапевтичните концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Приложението на халоперидол при гризачи показва намален фертилитет, ограничена тератогенност, както и ембрио-токсични ефекти.

В едно проучване за канцерогенност на халоперидол е наблюдавано доза-зависимо повишение на аденомите на хипофизната жлеза и карциномите на млечната жлеза при женски мишки. Тези тумори може да са предизвикани от продължителния антагонизъм на допаминовите D₂ рецептори и хиперпролактинемията. Значението на тези туморни находки при гризачи по отношение на риска за човека е неизвестно.

В няколко публикувани проучвания *in vitro* е доказано, че халоперидол блокира сърдечния hERG канал. В редица проучвания *in vivo* интравенозното приложение на халоперидол в някои модели с животни причинява значително удължаване на QTc в дози около 0,3 mg/kg, които водят до плазмени нива C_{max} най-малко 7 до 14 пъти по-висока от терапевтичните плазмени концентрации от 1 до 10 ng/ml, които са били ефективни при повечето пациенти в клиничните проучвания. Тези интравенозни дози, които удължават QTc, не предизвикват аритмия. В някои проучвания при животни, по-високи интравенозни дози халоперидол до 1 mg/kg или по-големи предизвикват удължаване на QTc и/или камерна аритмия при плазмени нива C_{max} най-малко от 38 до 137 пъти по-високи от терапевтичните плазмени



концентрации, които са били ефективни при повечето пациенти в клиничните проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Картофено нишесте,
силициев диоксид колоиден безводен,
желатин,
магнезиев стеарат,
талк,
царевично нишесте,
лактоза монохидрат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/ALU фолио, опаковани в сгъваема картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20000001



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 10/01/2000

Дата на последно подновяване: 14/02/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

