

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
 Регистрационна декларация на продукта - Приложение 1  
 Рег. №: 20020051  
 Регистрационен №: BG/MK/MK-41274  
 10-05-2018

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Халоперидол Софарма 5 mg/ml инжекционен разтвор  
 Haloperidol Sopharma 5 mg/ml solution for injection

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка ампула от 1 ml съдържа активно вещество халоперидол (haloperidol) 5 mg.  
 За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор  
 Прозрачен, безцветен разтвор

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

- Бърз контрол на тежка остра психомоторна ажитация, свързана с психотично разстройство или манийни епизоди на биполарно разстройство тип I, когато перорална терапия не е подходяща.
- Остро лечение на делир, когато нефармакологичните лечения са били неуспешни.
- Лечение на лека до умерена хорея при болест на Huntington, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре, а перорална терапия не е подходяща.
- Единична или комбинирана профилактика при пациенти с умерен до висок риск от постоперативно гадене и повръщане, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре.
- Комбинирано лечение на постоперативно гадене и повръщане, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре.

**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 Софарма инжекционен разтвор са представени на Таблица 1.

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

<p><b>Бърз контрол на тежка остра психомоторна ажитация, свързана с психотично разстройство или манийни епизоди на биполарно разстройство тип I, когато перорална терапия не е подходяща</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg интрамускулно.</li> <li>• Може да се повтаря през час до достигане на достатъчен контрол на симптомите.</li> <li>• При повечето пациенти дози до 15 mg/ден са достатъчни. Максималната доза е 20 mg/ден.</li> </ul>
--



• Продължителната употреба на Халоперидол Софарма трябва да се оцени на ранен етап от лечението (вж. точка 4.4). Лечението с Халоперидол Софарма инжекционен разтвор трябва да се преустанови веднага щом е клинично показано и, ако е необходимо по-нататъшно лечение, трябва да се започне перорален халоперидол при начално съотношение на дозата 1:1, последвано от коригиране на дозата според клиничния отговор.

**Остро лечение на делир, когато нефармакологичните лечения са били неуспешни**

- 1 до 10 mg интрамускулно.
- Лечението трябва да се започне с най-ниската възможна доза и дозата трябва да се коригира постепенно на 2- до 4-часови интервали, ако ажитация продължава, до максимална доза 10 mg/ден.

**Лечение на лека до умерена хорея при болест на Huntington, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре, а перорална терапия не е подходяща**

- 2 до 5 mg интрамускулно.
- Може да се повтаря през час до достигане на достатъчен контрол на симптомите или до максимална доза 10 mg/ден.

**Единична или комбинирана профилактика при пациенти с умерен до висок риск от постоперативно гадене и повръщане, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре**

- 1 до 2 mg интрамускулно при индукция или 30 минути преди края на анестезията.

**Комбинирано лечение на постоперативно гадене и повръщане, когато другите лекарствени продукти са неефективни или не се понасят добре**

- 1 до 2 mg интрамускулно.

Преустановяване на лечението

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

Специални популации

*Старческа възраст*

Препоръчителната начална доза халоперидол при пациенти в старческа възраст е половината от най-ниската доза за възрастни.

Може да се прилагат допълнителни дози и да се коригират в зависимост от отговора на пациента. Препоръчва се внимателно и постепенно повишаване на дозата с титриране при пациенти в старческа възраст.

Максималната доза е 5 mg/ден.

Дози над 5 mg/day трябва да се предвиждат само при пациенти, които са понесли по-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 изследвано. 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 прилагане на допълнителни дози и коригирането им според отговора на пациента (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. Може да се прилагат допълнителни дози, като се коригират в зависимост от отговора на пациента (вж. точки 4.4 и 5.2).

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на халоперидол инжекционен разтвор при деца в юношески под 16 годишна възраст не са установени. Липсват данни.



### Начин на приложение

Халоперидол Софарма инжекционен разтвор е предназначен само за интрамускулно приложение (вж. точка 4.4). За указания относно работата с Халоперидол Софарма инжекционен разтвор вж. точка 6.6.

### 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 Lewy.
- Прогресивна супрануклеарна парализа.
- Известно удължаване на QTc интервала или вроден синдром на удължен QT.
- Пресен 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 предпазни мерки при употреба

#### *Повишена смъртност при хора в старческа възраст с деменция*

Съобщава се за редки случаи на внезапна смърт при пациенти с психични заболявания, приемали антипсихотични лекарства, включително халоперидол (вж. точка 4.8). Пациенти 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 пациенти между 1,6 до 1,7 пъти по-голям от риска от смърт при плацебо-лекуваните 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. Халоперидол инжекционен разтвор не е показан за лечение на деменция, свързана с поведенчески нарушения.

#### *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. Халоперидол Софарма инжекционен разтвор се препоръчва само за интрамускулно приложение. Ако обаче се прилага интравенозно, трябва да се извършва непрекъснато проследяване на ЕКГ за удължаване на QTc интервала и за камерни аритмии.



Препоръчва се повишено внимание при пациенти с брадикардия, сърдечно заболяване, фамилен анамнез за удължаване на QTc или анамнез 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 интрамускулно приложение. 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, но при многократно интрамускулно приложение се препоръчва непрекъснато проследяване на ЕКГ. Препоръчва се проследяване на ЕКГ до 6 часа след приложение на Халоперидол Софарма инжекционен разтвор при пациенти за профилактика или лечение на постоперативно гадене и повръщане.

Ако QTc се удължи по време на терапията, препоръчва се дозата да се намали, но халоперидол трябва да се преустанови, ако QTc надхвърли 500 ms.

Електролитните нарушения като хипокалиемия и хипомагнезиемия 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 проведени рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с деменция, провеждащи лечение с някои нетипични антипсихотични лекарства, се наблюдава приблизително 3 пъти по-висок риск от мозъчно-съдови нежелани събития. 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 за този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други популации пациенти. Халоперидол трябва да се използва с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

#### *Невролептичен малигнен синдром*

Както и при другите антипсихотични лекарства, халоперидол се свързва с развитието на невролептичен малигнен синдром: рядък идиосинкразен отговор, характеризиращ се с хипертермия, генерализирана мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система, променено съзнание. Хипертермията често е ранен симптом на този синдром. Антипсихотичната терапия незабавно трябва да бъде прекратена и се препоръчва подходяща поддържаща терапия и внимателно наблюдение.

#### *Тардивна дискинезия*

Както при всички антипсихотични средства, може да се появи тардивна дискинезия при някои пациенти на продължително лечение или след прекратяването му. Синдромът се характеризира с ритмични, неволеви движения на езика, лицето, устата или долната челюст. При някои пациенти проявите могат да бъдат постоянни.

Синдромът може да бъде маскиран при възобновяване на лечението, при повишаване на дозата или при преминаване към лечение с друго антипсихотично средство. Лечението трябва да се прекрати колкото е възможно по-скоро.

#### *Екстрапирамидни синдроми*

Могат да се появят екстрапирамидни симптоми като 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 развият 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 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 е 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, за да се избегне развитието или влошаването на екстрапирамидните симптоми. Когато антихолинергични лекарствени продукти, включително антипаркинсонови лекарствени продукти, се прилагат едновременно с халоперидол, трябва да се има предвид възможното повишаване на вътреочното налягане.

#### *Гърчове/конвулсии*

Има съобщения, че халоперидол може да предизвика пристъпи на гърчове. Препоръчва се да се прилага с внимание при пациенти с епилепсия, както и при състояния, предразполагащи към конвулсии (напр. алкохолна абстиненция и мозъчно увреждане).

#### *Чернодробни и жлъчни проблеми*

Тъй като халоперидол се метаболизира в черния дроб, се препоръчва коригиране на дозировката и внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Има единични съобщения за случаи с нарушения на чернодробната функция или хепатит, най-често холестатичен (вж. точка 4.8).

#### *Проблеми от страна на ендокринната система*

Тироксинът може да потенцира токсичността на халоперидол. Антипсихотичната терапия при пациенти с хипертиреозидизъм трябва да се прилага с повишено внимание и трябва винаги да бъде съпътствана от подходящо тиреостатично лечение.

Хормоналните ефекти на антипсихотичните невролептични средства включват хиперпролактинемия, която може да причини галакторея, гинекомастия и олиго- 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 синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон се съобщават при лечение с халоперидол (вж. точка 4.8).

#### *Риск от венозен тромбоемболизъм*

Докладвани са случаи на венозен тромбоемболизъм (VTE) при употреба на антипсихотични продукти. Тъй като при пациенти, лекувани с антипсихотици, често са налице съпътстващи рискови фактори за венозен тромбоемболизъм, всички възможни рискови фактори трябва да бъдат установени преди и по време на лечението с халоперидол и да бъдат взети превантивни мерки.

#### *Отговор и преустановяване на лечението*

При шизофрения може да бъде забавено настъпването на ефекта от антипсихотичното лечение. Също така, при прекратяване на лечението възвръщането на симптомите може да не се прояви няколко седмици или месеци. Остри абстинентни симптоми, включително гадене, повръщане и безсъние, са описани в много редки случаи при внезапно прекратяване на лечението с високи



доза антипсихотични лекарства. Възможно е и възвръщане на предишното състояние, като се препоръчва постепенно спиране на лечението.

#### *Пациенти с депресия*

Както при всички антипсихотични средства, халоперидол не трябва да се използва самостоятелно, когато преобладава депресия. Може да се комбинира с антидепресанти за повлияване на онези състояния, при които има депресия и психоза (вж. точка 4.5).

#### *Преминаване от мания към депресия*

Има риск при лечението на пациенти с манийни епзоди 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.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията 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, сертиндол, пимозид, зипразидон)
- Някои антимиотици (напр. пентамидин).
- Някои антималарийни 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 пътя (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, хлорпромазин, дулоксетин, пароксетин, прометазин, сертралин, 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 му 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 (*Nuregicum, perforatum*).

Този списък не е изчерпателен.

Ензимна индукция може да се наблюдава след няколко дни на 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 му.

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

Ефект на халоперидол върху други лекарствени продукти

Халоперидол може да засили депресията на ЦНС, предизвикана 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 обърне хипотензивните ефекти на адренергичните блокери като гванетидин.

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

Халоперидол е инхибитор на CYP2D6. 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 Софарма по време на бременност.

Новородени 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, се препоръчва 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 Софарма, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Халоперидол повишава нивото на пролактина. 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 Софарма повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Може да настъпи известна седация или намаляване на бдителността, особено при високи 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, докато не стане известна тяхната чувствителност.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Въз основа на обобщените данни за безопасността на халоперидол от клинични проучвания най-често съобщаваните (% честота) нежелани лекарствени реакции (НЛР) са:

екстрапирамидни разстройства (34%), безсъние (19%), възбуда (15%), хиперкинезия (13%), главоболие (12%), психотични нарушения (9%), депресия (8%), повишаване на телесна температура (8%), ортостатична хипотония (7%) и сънливост (5%).



Освен това, безопасността на халоперидол 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 2 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.

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), 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 2: Нежелани реакции

Система орган клас	Нежелани лекарствени реакции				
	честота				
	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ и $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$ )	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			левкопения		агранулоцитоза, неутропения, панцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност		анафилактични реакции
Нарушения на ендокринната система				хиперпролактинемия	неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
Нарушения на метаболизма и храненето					хипогликемия
Психични нарушения	ажитация, инсомния	депресия, психични нарушения	състояние на обърканост, понижаване на либидото, загуба на либидо, безпокойство		
Нарушения на нервната система	екстрапирамидни нарушения, хиперкинези	тардивна дискинезия, дистония, дискинезия,	конвулсии, паркинсонизъм, седация, неволни	двигателни нарушения, невролептичен малигнен	акинезия, фебрилен синдром, зобна токсикоза, холелит



	я, главоболие	акатазия, брадикинезия, хипокинезия, хипертония, сомнолент- ност, тремор, световъртеж	мускулни контракции	синдром, нистагъм,	масковидно лице
<b>Нарушения на очите</b>		окулогирна криза, зрителни смущения	замъглено виждане		
<b>Сърдечни нарушения</b>			тахикардия		камерни фибрилации, torsades de pointes, камерна тахикардия, екстрасистолия
<b>Съдови нарушения</b>		ортостатична хипотония, хипотония			
<b>Респира- торни, гръдни и медиасти- нални нарушения</b>			затруднено дишане	бронхоспазъм	оток на ларинкса, ларингоспазъм
<b>Стомашно- чревни нарушения</b>		запек, сухота в устата, хиперсалива- ция, гадене, повръщане			
<b>Хепатоби- лиарни нарушения</b>		промяна в чернодробни- те показатели	хепатит, жълтеница		остра чернодробна недостатъчност, холестаза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		обрив	реакции на фоточувстви- телност, уртикария, сърбеж, хиперхидроза		ангиоедем, левкоцитсклас- тен васкулит, ексфолиативен дерматит
<b>Нарушения на мускулно- скелетната система и съедини- телната тъкан</b>			тортиколис, мускулна ригидност, мускулни спазми, мускулно- скелетна скованост	тризмус, мускулни потрепвания	рабдомиолиза



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		задръжка 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, дисменорея, галакторея, дискомфорт на гърдата, болка на гърдата	менорагия, менструални нарушения, сексуални нарушения	гинекомастия, приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			нарушения в походката, хипертермия, оток		внезапна смърт, оток на лицето, хипотермия
Изследвания		повишаване на теллото, понижаване на теллото		удължаване на QT интервала (електрокардиографски)	

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

#### Ефекти на класа антипсихотици

При приложение на антипсихотици се съобщава за сърдечен арест.

При приложение на антипсихотици се съобщават случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна тромбоза. Честотата е неизвестна.

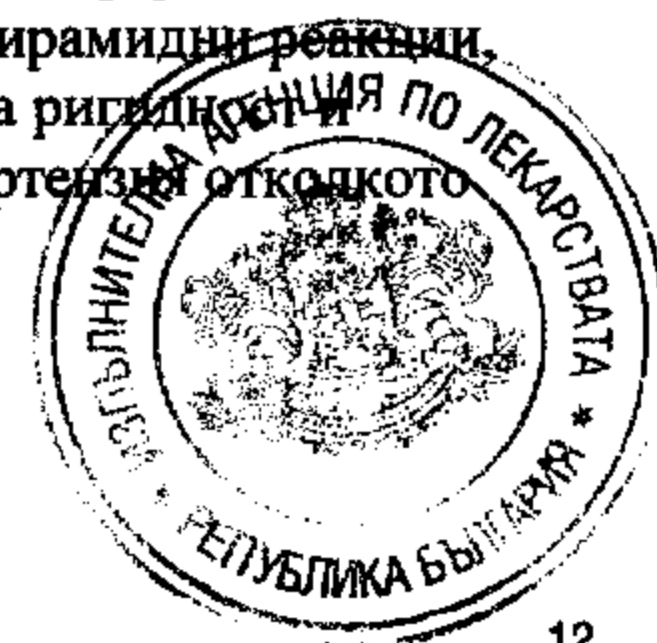
#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://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 хипертензивна откождото хипотензия.



В изключителни случаи пациентът може да изпадне в кома с респираторна 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. 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 случаи на тежки екстрапирамидни реакции се препоръчва парентерално приложение на антипаркинсонов лекарствен продукт.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Психолептици, антипсихотици, бутирофенонови производни, 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 последствие 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. Освен това, антидопаминергичният ефект върху химиорецепторната тригерна зона в area postrema обяснява действието срещу гадене и повръщане.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След интрамускулно приложение халоперидол се абсорбира напълно. Максимални плазмени концентрации на халоперидол се достигат в рамките на 20 до 40 минути.

#### 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 редуция, оксидативно N-дезалкилиране и образуване на пиридинови метаболити. Счита се, че метаболитите на халоперидол не допринасят значително за неговата активност. На редуцията път 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 21 часа (граници 13 до 36 часа) след интрамускулно приложение. Привидният клирънс на халоперидол след екстраваскуларно 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 (коэффициент 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 халоперидол 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 започване на лечение с половината от началната доза и предпазливост (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

#### Терапевтични концентрации

Въз основа на публикувани данни от множество клинични проучвания терапевтичен 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 D<sub>2</sub> рецепторите, като се приема, че ниво на ангажиране на D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> 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<sub>max</sub> най-малко 7 до 14 пъти по-високи 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 аритмии. В някои проучвания при животни по-високи интравенозни дози халоперидол от 1 mg/kg или по-големи предизвикват удължаване на QTc и/или камерни аритмии при плазмени нива C<sub>max</sub> най-малко 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**

Млечна киселина, вода за инжекции.

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина, при температура под 25°C.

Да не се замразява!

### **6.5 Данни за опаковката**

Ампули от безцветно стъкло с маркировка за отваряне (точка), по 10 броя в блистер от твърдо PVC фолио; по 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20020051

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

17.01.2002/29.12.2006

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари 2018

