

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Haloperidol Krka depo – Халоперидол Крка депо 50 mg/1 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор за инјектирање (1 ампула) содржи 70,52 mg халоперидол деканоат (еквивалентен на 50 mg халоперидол).

Експципиенси:

- рафинирано масло од сусам: 848 mg/ампула
- бензил алкохол: 15 mg/ампула

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Растворот е малку жолтеникаво кафен и малку вискозен.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Халоперидол Крка депо е индициран како терапија на одржување при шизофренија и шизоафективно нарушување кај возрасни пациенти кои се во моментот стабилизирани со перорален халоперидол (погледнете во точка 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Иницирањето на терапијата и титрацијата на дозата мора да се спроведат под строг клинички надзор.

Дозирање

Индивидуалната доза зависи и од сериозноста на симптомите и од моменталната перорална доза на халоперидол. Пациентите секогаш мора да се одржуваат со најниската ефикасна доза.

Поради тоа што почетната доза на халоперидол деканоат се заснова на повеќекратна дневна перорална доза на халоперидол, не може да се дадат посебни упатства за префрлање од други антипсихотици (погледнете во точка 5.1).



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Возрасни лица на возраст од 18 години и повеќе

Табела 1: Препораки за дозирањето на халоперидол деканоат кај возрасни лица на возраст од 18 години и повеќе

Префрлање од перорален халоперидол • Се препорачува доза на халоперидол деканоат што е од 10 до 15 пати поголема од претходната дневна доза на перорален халоперидол. • Врз основа на оваа конверзија, дозата на халоперидол деканоат ќе биде 25-150 mg за повеќето пациенти.
Продолжување на терапијата • Се препорачува прилагодување на дозата на халоперидол деканоат до 50 mg на секои 4 недели (врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот) се додека не се добие оптимално терапевтско дејство. • Најефикасната доза се очекува да се движи помеѓу 50 и 200 mg. • Се препорачува да се процени индивидуалниот корист-ризик кога се разгледуваат дози повисоки од 200 mg на секои 4 недели. • Максималната доза од 300 mg на секои 4 недели не смее да се надмине, затоа што безбедносните ризици ги надминуваат клиничките придобивки од терапијата.
Интервал на дозирање • Вообичаено 4 недели помеѓу инјекциите. • Може да биде потребно прилагодување на интервалот на дозирање (врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот).
Суплементација со халоперидол што не содржи деканоат • Суплементацијата со халоперидол што не содржи деканоат може да се земе предвид за време на транзицијата кон халоперидол деканоат, прилагодувањето на дозата или епизодите на влошување на психотичните симптоми (врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот). • Комбинираната вкупна доза на халоперидол од двете формулации не смее да ја надмине соодветната максимална перорална доза на халоперидол од 20 mg дневно.

Посебни популации

Постари лица

Табела 2: Препораки за дозирањето на халоперидол деканоат кај постари пациенти

Префрлање од перорален халоперидол • Се препорачува ниска доза на халоперидол деканоат од 12,5 до 25 mg.		
Продолжување на терапијата • Се препорачува да се прилагоди дозата на халоперидол деканоат само ако е тоа потребно (врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот) се додека не се добие оптимално терапевтско дејство. • Најефикасната доза се очекува да се движи помеѓу 25 и 75 mg.		
PI_Text010072_4	- Updated:	Page 2 of 20

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- Дозите што се повисоки од 75 mg на секои 4 недели треба да се земат предвид само кај пациенти кои толерираат повисоки дози и по повторна проценка на индивидуалниот профил на ризикот и користа кај пациентот.

Интервал на дозирање

- Вообичаено 4 недели помеѓу инјекциите.
- Може да биде потребно прилагодување на интервалот на дозирање (врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот).

Суплементација со халоперидол што не содржи деканоат

- Суплементацијата со халоперидол што не содржи деканоат може да се земе предвид за време на транзицијата кон халоперидол деканоат, прилагодувањето на дозата или епизодите на влошување на психотичните симптоми (врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот).
- Вкупната комбинирана доза на халоперидол од двете формулации не смее да ја надмине соодветната максимална перорална доза на халоперидол од 5 mg/ден или претходно администрираната перорална доза на халоперидол кај пациенти кои подлежат на долготрајна терапија со перорален халоперидол.

Ренално нарушување

Влијанието на реналното нарушување на фармакокинетиката на халоперидол не било проценето. Не се препорачува прилагодување на дозата, но се препорачува претпазливост при лекување на пациенти со ренално нарушување. Сепак, кај пациентите со тешко ренално нарушување може да биде потребна пониска почетна доза, со последователни прилагодувања со помали стапки на зголемување и на подолги интервали, отколку кај пациентите без ренално нарушување (погледнете во точка 5.2).

Хепатално нарушување

Влијанието на хепаталното нарушување на фармакокинетиката на халоперидол не било проценето. Поради тоа што халоперидол се метаболизира екстензивно од страна на црниот дроб, се препорачува да се преполови почетната доза и да се прилагоди дозата со помали стапки на зголемување и на подолги интервали, отколку кај пациентите без хепатално нарушување (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на халоперидол деканоат кај деца и адолесценти на возраст под 18 години. Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Лекот Халоперидол Крка депо е наменет само за интрамускулна употреба и не смее да се администрира интравенски. Лекот се администрира како длабока интрамускулна инјекција во глутеалниот регион. Се препорачува да се менува наизменично помеѓу двата глутеални мускули. Поради тоа што администрацијата на волумен поголем од 3 ml е непријатна за пациентот, ваквите големи количини не се препорачуваат. Упатството за начинот на употреба на лекот Халоперидол Крка депо, погледнете го во точка 6.6.

4.3 Контраиндикации



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.
- Коматозна состојба.
- Депресија на централниот нервен систем (ЦНС).
- Паркинсонова болест.
- Деменција со Луи телца.
- Прогресивна супрануклеарна парализа.
- Познато продолжување на QTc интервалот или вроден синдром на долг QT.
- Неодамнешен акутен миокарден инфаркт.
- Некомпензирана срцева слабост.
- Историја на вентрикуларна аритмија или torsades de pointes.
- Некоригирана хипокалемија.
- Истовремен третман со лекови кои го продолжуваат QT интервалот (погледнете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Зголемена смртност кај постари лица со деменција

Кај психијатриски пациенти кои примале антипсихотици, вклучувајќи го и халоперидол, биле пријавени ретки случаи на ненадејна смрт (погледнете во точка 4.8).

Постарите пациенти со психоза поврзана со деменција, што се третирани со антипсихотици, се изложени на зголемен ризик од смртност. Во анализите на седумнаесет плацебо-контролирани студии (модално траење од 10 недели), што во голема мера биле спроведени кај пациенти кои земале атипични антипсихотици, бил откриен ризик од смртност кај третираните пациентите што бил за 1,6 до 1,7 пати поголем од ризикот од смртност кај пациентите што биле третирани со плацебо. Во текот на една типична 10-неделна контролирана студија, стапката на смртност кај пациентите третирани со антипсихотици била приближно 4,5%, во споредба со стапката од приближно 2,6% во плацебо групата. Иако причините за смртта биле разновидни, било забележано дека повеќето смртни случаи по природа биле или кардиоваскуларни (на пример, срцева слабост, ненадејна смрт) или инфективни (на пример, пневмонија). Опсервациските студии сугерираат дека терапијата на постари пациенти со халоперидол е исто така поврзана со зголемена смртност. Оваа асоцијација може да биде посилен за халоперидол отколку за атипичните антипсихотични лекови, и таа е најизразена во првите 30 дена од почетокот на терапијата и продолжува во период од најмалку 6 месеци. Степенот до кој оваа асоцијација може да се поврзе со лекот, а не со неразјаснетите карактеристики на пациентот, сè уште не е утврден.

Лекот Халоперидол Крка депо не е индициран за терапија на нарушувања во однесувањето што се поврзани со деменција.

Несакани кардиоваскуларни дејства

Со халоперидол биле пријавени продолжување на QTc и/или вентрикуларни аритмии, како и ненадејна смрт (погледнете во точките 4.3 и 4.8). Ризикот од овие настани се чини дека се зголемува со високите дози, високите концентрации во плазмата, кај предиспонирани пациенти или при парентерална употреба, особено интравенозна администрација.

Лекот Халоперидол Крка депо не смее да се администрира интравенозно.

Се препорачува претпазливост кај пациенти со брадикардија, срцеви заболувања, семејна историја на продолжување на QTc или историја на изложеност на големи количини алкохол.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Потребна е претпазливост и кај пациенти со потенцијално високи плазматски концентрации (погледнете во точка 4.4, Слаби метаболизатори на CYP2D6).

Пред терапијата се препорачува правење на почетно ЕКГ. За време на терапијата, кај сите пациенти мора да се процени потребата од ЕКГ следење за продолжување на QTc интервалот и за вентрикуларни аритмии. Додека трае терапијата, доколку QTc е продолжен се препорачува да се намали дозата, меѓутоа доколку QTc надмине 500 ms, терапијата со халоперидол мора да се прекине.

Нарушувањата на електролитите, како што се хипокалемија и хипомагнезимија, го зголемуваат ризикот од вентрикуларни аритмии и тие мора да бидат коригирани пред да се започне терапијата со халоперидол. Затоа, се препорачува почетно и периодично следење на електролитите.

Исто така, била пријавена и појавата на тахикардија и хипотензија (вклучувајќи и ортостатска хипотензија) (погледнете во точка 4.8). Се препорачува претпазливост кога халоперидол им се дава на пациенти кои се манифестираат со хипотензија или ортостатска хипотензија.

Цереброваскуларни настани

Во рандомизираниите, плацебо-контролирани клинички студии кај популацијата со деменција, бил забележан приближно 3 пати поголем ризик од несакани цереброваскуларни настани со некои атипични антипсихотици. Во опсервационските студии што ја споредуваат стапката на мозочен удар кај постари пациенти изложени на било каков антипсихотик со стапката на мозочен удар кај оние кои не се изложени на такви лекови, била откриена зголемена стапка на мозочен удар кај изложените пациенти. Ова зголемување може да биде поголемо кај сите бутирофенони, вклучувајќи го и халоперидол. Механизмот за овој зголемен ризик не е познат. Зголемемиот ризик не може да се исклучи и за другите популации на пациенти. Лекот Халоперидол Крка депо мора да се користи со претпазливост кај пациенти со ризик фактори за мозочен удар.

Невролептичен малиген синдром

Халоперидол бил поврзан со невролептичен малиген синдром: редок идиосинкротичен одговор кој се карактеризира со хипертермија, генерализирана ригидност на мускулите, автономна нестабилност, променета свест и зголемени нивоа на креатин фосфокиназа во серумот. Хипертермијата често е ран знак на овој синдром. Антипсихотичната терапија мора веднаш да се повлече и треба да се воведат соодветна супортивна терапија и внимателно следење.

Тардивна дискинезија

Тардивна дискинезија може да се појави кај некои пациенти на долготрајна терапија или по прекин на терапијата со лекот. Синдромот главно се карактеризира со ритмички неволни движења на јазикот, лицето, устата или вилицата. Кај некои пациенти манифестациите може да бидат трајни. Синдромот може да биде прикриен кога се повторува терапијата, кога се зголемува дозата или кога се врши префрлување на друг антипсихотик. Ако се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, мора да се земе предвид повлекување на терапијата со сите антипсихотици, вклучувајќи го и лекот Халоперидол Крка депо.

Екстрапирамидални симптоми

Може да се појават екстрапирамидални симптоми (на пр. тремор, ригидност, хиперсаливација, брадикинезија, акатизија, акутна дистонија). Употребата на халоперидол била поврзана со

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

развој на акатизија, која се карактеризира со субјективно непријатен или вознемирувачки немир и потреба за движење, често придружена со неможност да се седи или стои мирно. До оваа појава најверојатно може да дојде во текот на првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите што ќе ги развијат овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Акутна дистонија може да се појави во текот на првите неколку дена од терапијата со халоперидол, но била забележана и подоцнежна појава како и појава по зголемување на дозата. Дистоничните симптоми може да вклучуваат, но не се ограничени на, тортиколис, гримаси на лицето, тризмус, протрузија на јазикот и абнормални движења на очите, вклучувајќи и окулогирска криза. Кај мажите и помладите возрасни групи постои поголем ризик да доживеат такви реакции. За акутната дистонија може да биде потребно да се прекине терапијата со лекот.

Антипаркинсонците од антихолинергичен тип, доколку е потребно може да бидат препишани за терапијат на екстрапирадалните симптоми, но се препорачува тие да не се препишуваат рутински како превентивна мерка. Доколку е потребна истовремена терапија со некој антипаркинсоник, може да биде потребно тој да се продолжи по запирањето на терапијата со лекот Халоперидол Крка депо, доколку неговата екскреција е побрза од онаа на халоперидол, со цел да се избегне развој или влошување на екстрапирадалните симптоми. Можно е зголемување на интраокуларниот притисок кога антихолинергичните лекови, вклучувајќи ги и антипаркинсонците, се администрираат истовремено со лекот Халоперидол Крка депо.

Епилептични напади/конвулзии

Било пријавено дека халоперидол може да предизвика епилептични напади. Се препорачува претпазливост кај пациенти кои страдаат од епилепсија и во услови кои predisponираат конвулзии (на пример, откажување од алкохол и оштетување на мозокот).

Хепатобилијарни ризици

Поради тоа што халоперидол се метаболизира од страна на црниот дроб, кај пациентите со нарушување на црниот дроб се препорачува прилагодување на дозата и претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 5.2). Пријавени се изолирани случаи на абнормалности на функцијата на црниот дроб или хепатитис, најчесто холестатски (погледнете во точка 4.8).

Ризици по ендокриниот систем

Тироксинот може да ја предизвика токсичноста на халоперидол. Антипсихотичната терапија кај пациенти со хипертироидизам мора да се користи само со претпазливост и секогаш мора да биде придружена со терапија за постигнување на еутироидна состојба.

Несаканите хормонални дејства на антипсихотичите вклучуваат хиперпролактинемија, што може да предизвика галактореја, гинекомастија и олигоменореја или аменореја (погледнете во точка 4.8). Студиите за култура на ткиво сугерираат дека растот на клетките кај тумори на дојка кај луѓето може да биде стимулиран од пролактин. Иако во клиничките и епидемиолошките студии не е докажана јасна поврзаност на администрација на антипсихотици и појавата на тумори на дојка кај луѓето, се препорачува претпазливост кај пациенти со соодветна медицинска историја. Лекот Халоперидол Крка депо мора да се користи со претпазливост кај пациенти со претходно постоечка хиперпролактинемија и кај пациенти со тумори што можеби зависат од пролактин (погледнете во точка 5.3).

При терапија со халоперидол биле пријавени хипотонемии и синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (погледнете во точка 4.8).



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Венски тромбоемболизам

Со антипсихотиците биле пријавени случаи на венски тромбоемболизам (ВТЕ). Поради тоа што пациентите третирани со антипсихотици често се презентираат со стекнати ризик фактори за ВТЕ, сите можни ризик фактори за ВТЕ треба да се идентификуваат пред и за време на терапијата со лекот Халоперидол Крка депо и треба да се преземат превентивни мерки.

Иницијација на терапија

Пациентите кои се земаат предвид за терапија со лекот Халоперидол Крка депо, најпрво мора да се третираат со перорален халоперидол за да се намали можноста од неочекувана неповолна чувствителност на халоперидол.

Пациенти со депресија

Се препорачува лекот Халоперидол Крка депо да не се користи како монотерапија кај пациенти кај кои преовладува депресијата. Може да се комбинира со антидепресиви за лекување на состојбите во коишто коегзистираат депресијата и психозата (погледнете во точка 4.5).

Слаби метаболизатори на CYP2D6

Лекот Халоперидол Крка депо треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои се познати како слаби метаболизатори на цитохром P450 (CYP) 2D6 и кај кои се коадминистрира CYP3A4 инхибитор.

Посебни информации за некои од помошните супстанции

1 ml (1 ампула) раствор на лекот Халоперидол Крка депо содржи 15 mg бензил алкохол. Лекот Халоперидол Крка депо не смее да им се дава на предвремено родени бебиња или на новороденчиња. Кај доенчиња и деца до 3-годишна возраст лекот може да предизвика токсични и анафилактични реакции.

Маслото од сусам ретко може да предизвика сериозни алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракција биле извршени само кај возрасни.

Кардиоваскуларни дејства

Лекот Халоперидол Крка депо е контраиндициран во комбинација со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QTc интервалот (погледнете во точка 4.3). Примерите вклучуваат:

- Антиаритмици од класа IA (на пр. дисопирамид, кинидин).
- Антиаритмици од класа III (на пр. амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол).
- Одредени антидепресиви (на пр. циталопрам, есциталопрам).
- Одредени антибиотици (на пр. азитромицин, кларитромицин, еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, телитромицин).
- Други антипсихотици (на пр. деривати на фенотиазин, сертиндол, пимозид, зипразидон)
- Одредени антимиотици (на пр. пентамидин).
- Одредени антималярици (на пр. халфантрин).
- Одредени гастроинтестинални лекови (на пр. доласетрон).
- Одредени лекови што се користат при карцином (на пр. торемифен, вандетаниб).
- Некои други лекови (на пр. белпридил, метадон).

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Оваа листа не е целосна.

Се препорачува претпазливост кога лекот Халоперидол Крка депо се користи во комбинација со лекови за кои се знае дека предизвикуваат електролитен дисбаланс (погледнете во точка 4.4).

Лекови што можат да ја зголемат концентрацијата на халоперидол во плазмата

Халоперидол се метаболизира по неколку патишта (погледнете во точка 5.2). Главните патишта се глукуронидацијата и кетонската редукција. Вклучен е и ензимскиот систем цитохром P450, особено CYP3A4 и, во помала мера, CYP2D6. Инхибицијата на овие патишта на метаболизам од страна на некој друг лек или намалувањето на ензимската активност на CYP2D6, може да доведе до зголемена концентрација на халоперидол. Дејството на инхибиција на CYP3A4 и намалена ензимска активност на CYP2D6 може да биде адитивно (погледнете во точка 5.2). Врз основа на ограничени, а понекогаш и контрадикторни информации, потенцијалното зголемување на концентрацијата на халоперидол во плазмата кога е коадминистриран со инхибитор на CYP3A4 и/или CYP2D6 може да се движи од 20 до 40%, иако во некои случаи било забележано зголемување до 100%. Примерите на лекови што можат да ја зголемат концентрацијата на халоперидол во плазмата (засновано на клиничкото искуство или на механизам за интеракција со лековите) вклучуваат:

- Инхибитори на CYP3A4 - алпразол, флувоксамин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, посаконазол, саквинавир, верапамил, вориконазол.
- Инхибитори на CYP2D6 - бупропион, хлорпромазин, дулоксетин, пароксетин, прометазин, сертралин, венлафаксин.
- Комбинирани инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6: флуоксетин, ритонавир.
- Неизвесен механизам - буспирон.

Оваа листа не е целосна.

Зголемените плазматски концентрации на халоперидол може да доведат до зголемен ризик од несакани дејства, вклучувајќи и пролонгирање на QTc (погледнете во точка 4.4). Зголемувања на QTc биле забележани кога халоперидол се дава во комбинација со метаболните инхибитори кетоконазол (400 mg дневно) и пароксетин (20 mg дневно).

Пациентите кои земаат халоперидол истовремено со вакви лекови се препорачува да се следат за знаци или симптоми на зголемени или продолжени фармаколошки дејства на халоперидол, а дозата на лекот Халоперидол Крка депо треба да се намали според потребите.

Лекови што можат да ја намалат концентрацијата на халоперидол во плазмата

Кoadминистрација на халоперидол со силни ензимски индуктори на CYP3A4 може постепено да ги намалува плазматските концентрации на халоперидол до тој степен што може да се намали ефикасноста. Примерите вклучуваат:

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

Оваа листа не е целосна.

Ензимската индукција може да се забележи по неколкудневна терапија. Максималната индукција на ензимите обично се забележува за околу 2 недели и таа може да се одржи во истиот временски период по престанокот на терапијата со лекот. За време на комбинирана



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

терапија со индуктори на CYP3A4, се препорачува да се следат пациентите и да се зголеми дозата на лекот Халоперидол Крка депо според потребите. По повлекувањето на индукторот на CYP3A4, концентрацијата на халоперидол може постепено да се зголемува и затоа може да биде потребно да се намали дозата на лекот Халоперидол Крка депо.

Познато е дека натриум валпроат ја инхибира глукуронидацијата, но тој нема влијае на концентрациите на халоперидол во плазмата.

Ефект на халоперидол врз други лекови

Халоперидол може да ја зголеми депресијата на ЦНС што е создадена од алкохолот или од лекови со депресивно дејство врз ЦНС, вклучувајќи хипнотици, седативи или силни аналгетици. Забележано е и засилено дејство врз ЦНС, при комбинацијата со метилдопа.

Халоперидол може да го антагонизира дејството на адреналин и други симпатомиметички лекови (на пр. стимуланси како амфетамини) и да ги поништи дејствата на намалување на крвниот притисок на блокирачките адренергични лекови како што е гванетидин.

Халоперидол може да го антагонизира дејството на леводопа и други допамински агонисти.

Халоперидол е инхибитор на CYP2D6. Халоперидол го инхибира метаболизмот на трицикличните антидепресиви (на пр. имипрамин, дезипрамин), со што се зголемуваат плазматските концентрации на овие лекови.

Други форми на интеракција

Во ретки случаи, при истовремена употреба на литиум и халоперидол, биле забележани следниве симптоми: енцефалопатија, екстрапирамидални симптоми, тардивна дискинезија, невролептичен малиген синдром, акутен мозочен синдром и кома. Повеќето од овие симптоми биле реверзибилни. Останува нејасно дали ова претставува посебен клинички ентитет.

Како и да е, кај пациентите кои се лекуваат истовремено со литиум и лекот Халоперидол Крка депо, се препорачува терапијата да се прекине веднаш доколку се појават такви симптоми.

Пријавен е антагонизам на дејството на антикоагулантот фениндион.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Умерена количина на податоци од бремени жени (повеќе од 400 исходи од бременоста) не укажуваат на малформативна или фето/неонатална токсичност на халоперидол. Сепак, постојат изолирани извештаи за случаи на вродени дефекти по изложеноста на фетусот на халоперидол во комбинација со други лекови. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Како мерка на претпазливост, се претпочита да се избегнува употребата на лекот Халоперидол Крка депо за време на бременоста.

Новороденчињата што се изложени на антипсихотици (вклучително и халоперидол) во текот на третиот триместар од бременоста се изложени на ризик од несакани реакции, вклучувајќи и екстрапирамидални симптоми и/или симптоми на повлекување, кои можат да се разликуваат според тежината и времетраењето по породувањето. Постојат извештаи за агитираност, хипертонија, хипотонија, тремор, поспаност, респираторен дистрес или нарушување на хранењето. Поради тоа, се препорачува новороденчињата внимателно да се следат.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Доење

Халоперидол се излачува во мајчиното млеко. Мали количини на халоперидол биле откриени во плазмата и урината на доенчиња од мајки што биле третирани со халоперидол. Нема доволно информации за дејствата на халоперидол кај доенчињата. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со лекот Халоперидол Крка депо, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената.

Плодност

Халоперидол го зголемува нивото на пролактин. Хиперпролактинемијата може да го потисне хипоталамусниот GnRH, што резултира во намалена секреција на гонадотропин од страна на хипофизата. Тоа може да ја инхибира репродуктивната функција преку нарушување на гонадалната стероидогенеза и кај жените и кај мажите (погледнете во точка 4.4).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Халоперидол Крка депо има умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Може да се појави одреден степен на седација или нарушување на будноста, особено при повисоки дози и на почетокот на терапијата и таа може да се потенцира со алкохол. Се препорачува пациентите да бидат советувани да не возат и да не ракуваат со машини за време на терапијата, сè додека не се утврди нивната чувствителност.

4.8 Несакани дејства

Безбедноста на халоперидол деканоат била проценета кај 410 пациенти кои учествувале во 3 компараторни студии (1 за споредување на халоперидол деканоат наспроти флуфеназин и 2 за споредување на формулацијата на деканоат со перорален халоперидол), 9 отворени студии и 1 студија за дозен одговор.

Врз основа на севкупните безбедносни податоци од овие клинички студии, најчесто пријавени несакани реакции биле: екстрапирамидално нарушување (14%), тремор (8%), паркинсонизам (7%), мускулна ригидност (6%) и сомноленција (5%).

Покрај тоа, безбедноста на халоперидол била проценета кај 284 пациенти третирани со халоперидол, кои учествувале во 3 плацебо-контролирани клинички студии и кај 1295 пациенти третирани со халоперидол, кои учествувале во 16 двојно слепи контролирани клинички студии со активен компаратор.

Во табелата 3 се наведени несаканите реакции на следниот начин:

- Што биле пријавени во клиничките студии со халоперидол деканоат.
- Што биле пријавени во клиничките студии со формулациите на халоперидол што не содржат деканоат, и се однесуваат на активната супстанција.
- Од постмаркетинското искуство со халоперидол деканоат и халоперидол.

Фреквенциите на несакани реакции се засноваат на (или се проценети од) клинички испитувања или епидемиолошки студии со халоперидол деканоат и се класифицираат со користење на следнава конвенција:

Многу чести	($\geq 1/10$),
Чести	($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
Помалку чести	($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Ретки $(\geq 1/10.000 \text{ до } < 1/1.000)$,
Многу ретки $(< 1/10.000)$,
Непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Несаканите реакции се претставени според класата на системи на органи и почнувајќи од најсериозното во секоја категорија на фреквенции.

Табела 3: Несакани реакции

Класа на системи на органи	Несакана реакција				
	Фреквенција				
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем					Панцитопенија Агранулоцитоза Тромбоцитопенија Леукопенија Неутропенија
Нарушувања на имунолошкиот систем					Анафилактична реакција Преосетливост
Ендокрини нарушувања					Несоодветна секреција на антидиуретичен хормон Хиперпролактинем ија
Метаболни нарушувања и нарушувања во исхраната					Хипогликемија
Психијатриски нарушувања		Депресија Несоница			Психотично нарушување Агитација Конфузна состојба Губење на либидото Намалено либидо Немир
Нарушувања на нервниот систем	Екстрапирами дално нарушување	Акатизија Паркинсониз ам Лице како маска Тремор Сомноленциј а Седација	Акинезија Дискинезија Дистонија Мускулна ригидност и тремор Хипертонија Главоболка		Невролептичен малиген синдром Тардивна дискинезија Конвулзија Брадикинезија Хиперкинезија Хипокинезија Вртоглавица Неволни мускулни контракции Моторна дисфункција Нистагмус

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Класа на системи на органи	Несакана реакција				
	Фреквенција				
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на очите			Окулогирска криза Заматен вид Визуелно нарушување		
Кардијални нарушувања			Тахикардија		Вентрикуларна фибрилација Torsade de pointes Вентрикуларна тахикардија Екстрасистоли
Васкуларни нарушувања					Хипотензија Ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања					Ларингеален едем Бронхоспазам Ларингоспазам Диспнеа
Гастроинтестинални и нарушувања		Запек Сува уста Плунковна хиперсекреција			Повраќање Гадење
Хепатобилијарни нарушувања					Акутна хепатална инсуфициенција Хепатитис Холестаза Жолтица Абнормален тест за функцијата на црниот дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво					Ангиедем Ексфолијативен дерматитис Леукоцитокластичен васкулитис Реакција на фотосензитивност Уртикарија Пруритус Исип Хиперхидроза
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		Мускулна ригидност			Рабдомиолиза Тортиколис Тризмус Мускулни грчеви Мускулни тикови Мускулно-скелетна



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Класа на системи на органи	Несакана реакција				
	Фреквенција				
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
					вкочанетост
Ренални и уринарни нарушувања					Уринарна ретенција
Бременост, пуерпериум и перинатални состојби					Неонатален синдром на повлекување на лекот (погледнете во точка 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите		Сексуална дисфункција			Пријапизам Аменореја Галактореја Дисменореја Менорагија Ерекtilна дисфункција Гинекомастија Нарушување на менструалниот циклус Болка во градите Непријатност во градите
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Реакција на местото на инјектирање			Ненадејна смрт Фацијален едем Едем Хипертермија Хипотермија Нарушување на одот Апсцес на местото на инјектирање
Истраги		Зголемена телесна тежина			Продолжен QT на електрокардиограм Намалена телесна тежина

Со халоперидол била пријавена појавата на продолжен QT на електрокардиограм, вентрикуларни аритмии (вентрикуларна фибрилатија, вентрикуларна тахикардија), torsade de pointes и ненадејна смрт.

Ефекти на класата на антипсихотици

Со антипсихотиците била пријавена појавата на срцев застој.

Со антипсихотиците биле пријавени случаи на венска тромбоемболија, вклучувајќи и случаи на белодробна емболија и случаи на длабока венска тромбоза. Фреквенцијата не е позната.



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа/ризикот на лекот.

Несаканите реакции на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Иако предозирањето е помалку веројатно да се појави со парентералната отколку со пероралната терапија, следниве информации се базираат на перорален халоперидол, исто така земајќи го предвид продолженото времетраење на дејството на лекот Халоперидол Крка депо.

Симптоми и знаци

Манифестациите на предозирањето со халоперидол се влошена слика на познатите фармаколошки дејства и несакани реакции. Најчестите симптоми се: тешки екстрапирамидални реакции, хипотензија и седација. Екстрапирамидалната реакција се манифестира со мускулна ригидност и генерализиран или локализиран тремор. Исто така, можна е и појава на хипертензија, отколку на хипотензија. Во екстремни случаи, кај пациентот се појавува кома со респираторна депресија и хипотензија што може да биде доволно сериозна за да создаде состојба слична на шок. Мора да биде земен предвид ризикот од вентрикуларни аритмии, евентуално поврзан со продолжувањето на QTc интервалот.

Третман

Не постои специфичен противотров. Третманот е супортивен. Дијализата не се препорачува при третман на предозирањето затоа што се отстрануваат само многу мали количини на халоперидол (погледнете во точка 5.2).

За пациентите во кома, мора да се одржат проодни дишните патишта со употреба на орофарингеален дишен пат или ендотрахеална цевка. За респираторната депресија може да биде потребно вештачко дишење.

Се препорачува следење на ЕКГ и виталните знаци, и следењето треба да продолжи сè додека ЕКГ не е нормално. Се препорачува третман на тешки аритмии со соодветни антиаритмични мерки.

Хипотензијата и циркулаторниот колапс може да се третираат со употреба на интравенски течности, плазма или концентриран албумин и вазопресорни агенси, како што се допамин или норадреналин. Адреналинот не смее да се користи затоа што може да предизвика длабока хипотензија во присуство на халоперидол.

Во случаи на тешки екстрапирамидални реакции, се препорачува да се администрира антипаркинсоник и третманот да се продолжи неколку денови. Антипаркинсоникот мора да се повлечат многу претпазливо затоа што може да се појават екстрапирамидални симптоми.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Фармакотерапевтска група: психолептици, антипсихотици, деривати на бутирофенон, АТС код: N05AD01.

Механизам на дејство

Халоперидол деканоат е естер на халоперидол и деканоична киселина, и како таков, тој е депо антипсихотик кој и припаѓа на групата на бутирофенони. По интрамускулна инјекција, халоперидол деканоат постепено се ослободува од мускулното ткиво и полака се хидролизира во слободен халоперидол, кој влегува во системската циркулација.

Халоперидолот е потентен антагонист на допаминскиот рецептор тип 2, и при препорачани дози, има мала алфа-1 антиадренергична активност и нема антихистаминергична или антихолинергична активност.

Фармакодинамски ефекти

Халоперидол ги потиснува заблудите и халуцинациите како директна последица на блокирање на допаминергичната сигнализација во мезолимбичниот пат. Централното дејство на блокада на допамин има активност на базалните ганглии (нигростријатални снопови). Халоперидол предизвикува ефикасна психомоторна седација, што го објаснува поволното влијание врз манијата и останатите синдроми на агитираност.

Дејството врз базалните ганглии најверојатно е основа за несаканите екстрапирамидални моторни дејства (дистонија, акатизија и паркинсонизам).

Антодопаминергичните дејства на халоперидол на лакотропите во антериорната хипофиза ја објаснуваат хиперпролактинемијата поради инхибицијата на тоничната инхибиција на секрецијата на пролактин што е посредувана од допамин.

Клинички студии

Во клиничките студии, главно се пријавува дека пациентите биле на претходна терапија со перорално администриран халоперидол пред да се префрлат на терапија со халоперидол деканоат. Повремено, пациентите биле претходно третирани перорално со друг антипсихотичен лек.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Администрација на халоперидол деканоат како депо интрамускулна инјекција резултира со бавно и трајно ослободување на слободен халоперидол. Концентрациите во плазмата се зголемуваат постепено и вообичаено тие достигнуваат максимум од 3 до 9 дена по инјекцијата.

Стабилните плазматски нивоа кај пациентите кои примаат месечни инјекции се постигнуваат во рок од 2 до 4 месеци.

Дистрибуција

Средното врзување на халоперидол за плазматските протеини кај возрасните е приближно 88 до 92%. Постои голема варијабилност во врзувањето за плазматските протеини помеѓу различните индивидуи. Халоперидол брзо се дистрибуира до разни ткива и органи, како што е индицирано со големиот волумен на дистрибуција (средни вредности од 8 до 21 l/kg по интравенско дозирање). Халоперидол лесно ја преминува крвно-мозочната бариера. Исто така

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

тој ја преминува плацентата и се излачува во мајчиното млеко.

Биотрансформација

Халоперидол се метаболизира екстензивно во црниот дроб. Главните метаболни патишта на халоперидол кај луѓето вклучуваат глукуронидизација, кетонска редукција, оксидативна Н - деалкилација и формирање на метаболити на пиридиниум. За метаболитите на халоперидол не се смета дека имаат значаен придонес во неговата активност; сепак, редуктивниот пат претставува приближно 23% од биотрансформацијата и не може да се исклучи повратна конверзија на редуцираниот метаболит на халоперидол во халоперидол. Ензимите на цитохром P450 CYP3A4 и CYP2D6 се вклучени во метаболизмот на халоперидол. Инхибицијата или индукцијата на CYP3A4 или инхибицијата на CYP2D6, може да влијае на метаболизмот на халоперидол. Намалување на активноста на CYP2D6 ензимите може да доведе до зголемена концентрација на халоперидол.

Елиминација

Терминалниот полуживот на елиминација на халоперидол по интрамускулна инјекција со халоперидол деканоат изнесува во просек 3 недели. Тоа е подолго од формулациите што не содржат деканоат, каде што терминалниот полуживот на елиминација на халоперидол изнесува во просек 24 часа после перорална администрација и 21 час по интрамускулна администрација.

Очигледниот клиренс на халоперидол по екстраваскуларна администрација се движи од 0,9 до 1,5 l/h/kg и тој е намален кај слабите метаболизатори на CYP2D6. Намалената активност на CYP2D6 ензимите може да доведе до зголемена концентрација на халоперидол. Во популационата фармакокинетска анализа на пациенти со шизофренија, варијабилноста помеѓу различните индивидуи (коефициент на варијација,%) во клиренсот на халоперидол се проценува на 44%. По интравенска администрација на халоперидол, 21% од дозата се елиминира преку изметот и 33% преку урината. Помалку од 3% од дозата се излачува во непроменета форма во урината.

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на халоперидол после интрамускулна инјекција на халоперидол деканоат е дозно поврзана. Врската помеѓу дозата и плазматското ниво на халоперидол е приближно линеарна за дози што се помали од 450 mg.

Специјални популации

Постари лица

Концентрациите на халоперидол во плазмата кај постари пациенти биле повисоки отколку кај помладите возрасни лица на кои им била администрирана истата доза. Резултатите од малите клинички студии укажуваат на понизок клиренс и подолг полуживот на халоперидол кај постарите пациенти. Резултатите се во рамките на забележаната варијабилност на фармакокинетиката на халоперидол. Кај постарите пациенти се препорачува прилагодување на дозата (погледнете во точка 4.2).

Ренално нарушување

Влијанието на реналното нарушување на фармакокинетиката на халоперидол не било проценето. Околу една третина од дозата на халоперидол се излачува во урината, главно во форма на метаболити. Помалку од 3% од администрираниот халоперидол се елиминира во



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

непроменета форма во урината. За метаболитите на халоперидол не се смета дека имаат значаен придонес во неговата активност, иако не може целосно да се исклучи повратна конверзија на редуцираниот метаболит на халоперидол во халоперидол. Иако од нарушувањето на бубрежната функција не се очекува дека ќе и влијае на елиминацијата на халоперидол до клинички релевантен степен, кај пациентите со ренално нарушување се советува претпазливост, а особено кај оние со тешко нарушување, поради долгиот полуживот на халоперидол и редуцираниот метаболит и можноста за акумулација (погледнете во точка 4.2).

Заради големиот волумен на дистрибуција на халоперидол и заради високата стапка на врзување за протеините, само многу мали количини на лекот можат да се отстранат по пат на дијализа.

Хепатално нарушување

Влијанието на хепаталното нарушување на фармакокинетиката на халоперидол не било проценето. Сепак, хепаталното нарушување може да има значителни ефекти врз фармакокинетиката на халоперидол, поради тоа што тој екстензивно се метаболизира во црниот дроб. Затоа, кај пациентите со хепатално нарушување се препорачува прилагодување на дозата и претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Фармакокинетски/фармакодинамски врски

Терапевтски концентрации

Врз основа на објавените податоци од повеќе клинички студии, терапевтскиот одговор кај повеќето пациенти со акутна или хронична шизофренија се добива при плазматска концентрација од 1 до 10 ng/ml. Кај некоја подгрупа на пациенти може да бидат потребни повисоки концентрации, како последица на високата варијабилност на фармакокинетиката на халоперидол кај различни поединци.

Кај пациенти со прва епизода на шизофренија третирани со формулации на халоперидол со краткотрајно дејство, терапевтскиот одговор може да се добие при концентрации што се многу ниски, како што се 0,6 до 3,2 ng/ml, како што е проценето врз основа на мерењата на зафатеноста на рецепторот D2 и под претпоставка дека зафатеноста на рецепторот D2 на ниво од 60-80%, е најсоодветна за добивање на терапевтски одговор и за ограничување на екстрапирамидалните симптоми. Во просек, концентрациите во овој опсег ќе се добијат со дози од 1 до 4 mg дневно.

Поради високата варијабилност на фармакокинетиката на халоперидол кај различни поединци и врска помеѓу концентрацијата и дејството, се препорачува да се прилагоди индивидуална доза на халоперидол деканоат врз основа на одговорот на пациентот. Тука мора да се земе предвид времето од промената на дозата до постигнувањето на нова стабилна концентрација во плазмата и дополнителното време што е потребно за да се добие терапевтски одговор. Во одделни случаи може да се разгледа мерење на концентрацијата на халоперидол во крвта.

Кардиоваскуларни ефекти

Ризикот од продолжување на QTc интервалот се зголемува со дозата на халоперидол и со концентрациите на халоперидол во плазмата.

Екстрапирамидални симптоми

Екстрапирамидалните симптоми можат да се појават во рамки на терапевтскиот опсег, иако

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

фреквенцијата е вообичаено повисока при дози што доведуваат до повисоки концентрации од терапевтските.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Вонклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за локалната толерантност, токсичност на повторени дози и генотоксичност. Кај глодарите, администрацијата на халоперидол покажала намалување на плодноста, ограничена тератогеност, како и ембриотоксични дејства.

Во една студија за канцерогеност на халоперидол, кај глупци женки биле забележани зголемувања на аденоми на хипофизата и карциноми на млечната жлезда што биле дозно зависни. Овие тумори можат да бидат предизвикани од пролонгиран антагонизам на допамин Д2 и хиперпролактинемија. Значењето на овие откритија на тумори кај глодарите во однос на ризикот кај луѓето не е познато.

Во неколку објавени *in vitro* студии било докажано дека халоперидол го блокира срцевиот hERG канал. Во голем број на *in vivo* студии, интравенската администрација на халоперидол кај некои животински модели предизвикала значително пролонгирање на QTc при дози од приближно 0,3 mg/kg, произведувајќи плазматски нивоа на Стах што биле за најмалку 7 до 14 пати поголеми од терапевтските плазматски концентрации од 1 до 10 ng/ml, кои биле ефикасни кај повеќето пациенти во клиничките студии. Овие интравенски дози, кои го продолжиле QTc, не предизвикале аритмии. Во некои студии кај животни, повисоките интравенски дози на халоперидол од 1 mg/kg или повеќе предизвикале продолжување на QTc и/или вентрикуларни аритмии при плазматски нивоа на Стах што биле за најмалку 38 до 137 пати повисоки од терапевтските плазматски концентрации кои биле ефикасни кај повеќето пациенти во клиничките студии.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Бензил алкохол
Рафинирано масло од сусам

6.2 Инкомпатибилности

Растворот за инјектирање Халоперидол Крка депо не е компатибилен со други раствори за инјектирање.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Ампула (жолтеникаво кафено стакло, хидролитично стакло тип I); 5 ампули со 1 ml раствор за инјектирање, во кутија.



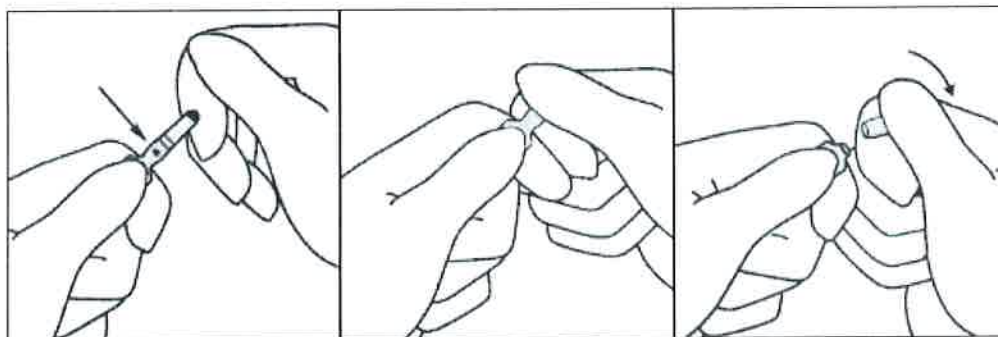
1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Растворот за инјектирање не смее да се меша со други раствори за инјектирање.

- Пред да ја користите ампулата, протријте ја кратко со двете раце за да ја загреете производот.
Држете ја ампулата помеѓу палецот и показалецот, без да го допирате врвот на ампулата.
- Со другата рака, држете го врвот на ампулата ставајќи го показалецот на вратот на ампулата, и палецот на обоената точка паралелно со идентификациските прстени во боја.
- Држејќи го палецот на точката, отсечно скршете го врвот на ампулата додека цврсто го држите другиот дел од ампулата во раката.



Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Број на одобрение за ставање на лекот во промет
15-10222/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 30.08.1995 година
Датум на последна обнова: 26.05.2015 година



1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

