

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Haldol 2 mg/ml peroralne kapljice, raztopina
Haldol 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralnih kapljic, raztopine (20 kapljic) vsebuje 2 mg ali 10 mg haloperidola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Haldol 2 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:

- metilparahidroksibenzoat: 1,875 mg/ml

Haldol 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:

- metilparahidroksibenzoat: 0,5 mg/ml
- propilparahidroksibenzoat: 0,05 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralne kapljice, raztopina
Peroralne kapljice, raztopina so bistra in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli:

- shizofrenija, paranoja, akutna stanja zmedenosti;
- psihomotorična agitacija pri maniji, demenci, duševni manjrazvitosti, shizofreniji, odvisnosti od alkohola;
- agitacija, agresivnost in tavanje pri starejših;
- horeatični gibi;
- tiki, jecljanje in kolcanje.

Otroci

- shizofrenija;
- vedenjske motnje;
- tiki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Vse indikacije

Začetni odmerek je dvakrat do trikrat na dan po 0,5 mg do 2 mg pri zmernih simptomih in 3 mg do 5 mg pri hudih simptomih. Če želenega učinka ne dosežemo in bolnik zdravilo dobro prenaša, odmerke postopno povečujemo glede na bolnikovo odzivnost. Vzdrževalni odmerek niha med 1 mg

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

in 15 mg na dan. Za posamezne bolnike so potrebni tudi večji odmerki. Dajanje velikih odmerkov, 60 mg in več, mora biti predpisano strogo individualno in lahko traja samo določen čas. Velike odmerke smemo dajati le osebam, ki nimajo drugih bolezni.

Starejše osebe (≥65 let)

Začetni odmerek je 0,5 mg dvakrat do trikrat na dan, vzdrževalni pa 0,5 mg do 2 mg dvakrat do trikrat na dan.

Uporaba pri ledvični okvari

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila ni treba prilagajati. Pri hudih ledvičnih obolenjih zdravila Haldol ne priporočamo, saj ni na voljo kliničnih podatkov.

Uporaba pri jetrni okvari

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je treba uporabiti manjši odmerek haloperidola ali pa ga odmerjati redkeje. Haloperidola ne priporočamo pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro, saj ni na voljo kliničnih podatkov.

Pediatrična populacija

Otroci (starejši od 3 let)

Shizofrenija in vedenjske motnje s psihotičnimi simptomi

Dnevni odmerek je 0,05 mg/kg do 0,15 mg/kg telesne mase. Pri posameznih hudo psihotičnih otrocih lahko odmerek tudi povečamo.

Vedenjske motnje brez psihoz in tiki

Dnevni odmerek je 0,05 mg/kg do 0,075 mg/kg telesne mase.

Način uporabe

Priporočljivo je, da zdravilo Haldol dajemo pred jedjo z malo tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo je kontraindicirano pri:

- hudih motnjah zavesti,
- akutnih zastrupitvah z zaviralci osrednjega živčnega sistema (alkohol, antidepresivi, antipsihotiki, sedativi, anksiolitiki, hipnotiki in opioidni analgetiki),
- Parkinsonovi bolezni in
- lezijah bazalnih ganglijev.

Zdravilo je kontraindicirano tudi pri:

- klinično pomembnih boleznih srca (kot so nedavni akutni miokardni infarkt, dekompenzirano srčno popuščanje, aritmije, zdravljene z antiaritmiki skupine IA oz. III),
- znanem podaljšanju dobe QTc,
- ventrikularni aritmiji ali "torsade de pointes" v anamnezi,
- neodpravljeni hipokaliemiji,
- jemanju drugih zdravil, ko podaljšujejo dobo QT (gl. točko 4.5).

Haloperidola ne dajemo otrokom do tretjega leta starosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri psihiatričnih bolnikih, ki so prejeli antipsihotična zdravila, vključno s haloperidolom so poročali o primerih nenadne smrti.

Povečana umrljivost pri starostnikih z demenco

Podatki dveh obsežnih ne-intervencijskih kliničnih preskušanj so pokazali, da je pri starostnikih z demenco, zdravljenih z antipsihotiki, prisotno rahlo povečano tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki ne dobivajo antipsihotikov. Za zanesljivo oceno natančnega obsega tveganja in vzroka povečanega tveganja umrljivosti ni na voljo dovolj podatkov.

Zdravilo Haldol ni odobreno za zdravljenje vedenjskih motenj, povezanih z demenco.

Analize sedemnajstih s placebom nadzorovanih raziskav (najpogosteje so trajale 10 tednov), ki so jih izvajali predvsem na bolnikih, ki so prejeli atipične antipsihotike, so pokazale za 1,6 do 1,7-krat večje tveganje za smrt pri bolnikih zdravljenih z zdravilom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V tipični 10-tedenski nadzorovani raziskavi je bila pojavnost smrtnosti pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo, približno 4,5 %, medtem ko je bila v skupini, ki je prejela placebo, 2,6 %. Večina smrti je bila bodisi kardiovaskularne (npr. srčno popuščanje, nenadna smrt) ali pa infekcijske (npr. pljučnica) narave.

Učinki na srce in žilje

Pri uporabi haloperidola so poleg redkih poročil o nenadni smrti zelo redko poročali tudi o podaljšanju intervala QT in/ali ventrikularnih aritmijah. Ti neželeni učinki so lahko pogostejši pri velikih odmerkih in pri bolnikih, ki so bolj dovzetni na delovanje haloperidola.

Pred začetkom zdravljenja s haloperidolom je treba opraviti temeljito oceno tveganja in koristi zdravljenja. Bolnike z dejavniki tveganja za ventrikularne aritmije (kot so bolezen srca, družinska anamneza nenadne smrti in/ali podaljšanja intervala QT), z neurejenimi elektrolitskimi motnjami, moramo skrbno nadzorovati (spremljanje EKG-ja in koncentracije kalija), še zlasti v začetni fazi zdravljenja, da dosežemo ravnotežno plazemsko koncentracijo.

Pred začetkom zdravljenja moramo pri vseh bolnikih, predvsem pa pri starejših in bolnikih z boleznijo srca v osebni ali družinski anamnezi oziroma bolnikih z nenormalnimi izvidi pri kliničnem pregledu srca, opraviti pregled elektrokardiograma (EKG). Glede na posameznega bolnika ocenimo ali je treba pregled EKG med zdravljenjem (npr. ob povečanju odmerka) ponoviti. Odmerek zmanjšamo, če se med zdravljenjem doba QT podaljša oziroma zdravljenje prekinemo, če doba QTc preseže 500 milisekund.

Med zdravljenjem priporočamo občasno kontrolo elektrolitov, predvsem pri bolnikih, ki jemljejo diuretike.

Haloperidol uporabljamo previdno pri bolnikih, ki so znani počasni metabolizatorji CYP2D6, ter ob uporabi zaviralcev citokroma P450 (glejte poglavje 4.5).

Pri posameznih bolnikih so poročali tudi o tahikardiji in hipotenziji. Ob hudem padcu krvnega tlaka ne smemo uporabljati adrenalina.

Trombembolije

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venskega trombembolizma (VTE - venous thromboembolism). Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotičnimi zdravili, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za nastanek VTE, je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Haldol ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za nastanek VTE in uvesti preventivne ukrepe.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Med zdravljenjem s haloperidolom se izogibamo dodatnemu zdravljenju z antipsihotiki.

Nevroleptični maligni sindrom

Tako kot druga antipsihotična zdravila, tudi haloperidol povezujejo s pojavom nevroleptičnega malignega sindroma. Gre za redko občutljivostni odziv za katerega so značilni hipertermija, generalizirana mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost in sprememba zavesti. Hipertermija je pogosto zgodnji znak tega sindroma. Antipsihotično zdravljenje moramo takoj prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje ter skrbni nadzor.

Pri malignem nevroleptičnem sindromu v anamnezi zdravila Haldol ne priporočamo oz. ga dajemo zelo previdno.

Tardivna diskinezija

Kot pri vseh antipsihotičnih zdravilih, se pri nekaterih bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju, ali po prekinitvi jemanja zdravila lahko pojavi tardivna diskinezija. Za ta sindrom so predvsem značilni nehotni ritmični gibi jezika, obraza, ust ali čeljusti. Te manifestacije so pri nekaterih bolnikih lahko stalne. Sindrom je lahko prikrit pri ponovni uvedbi zdravljenja, pri povečevanju odmerka ali pri prehodu na drugo antipsihotično zdravilo. Z zdravljenjem je treba čim prej prenehati.

Ekstrapiramidni simptomi

Kot pri vseh antipsihotikih, se lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi, kot npr. tremor, rigidnost, prekomerno izločanje sline, bradikinezija, akatizija, akutna distonija.

Antiparkinsoniki antiholinergičnega tipa se lahko predpišejo po potrebi, ne pa rutinsko kot preventivni ukrep. Če je potrebno sočasno zdravljenje z antiparkinsonikom, bo morda treba nadaljevati z jemanjem le-tega tudi po prenehanju jemanja zdravila Haldol, če je njegovo izločanje hitrejše od izločanja haloperidola, da se izognemo nastanku ali poslabšanju ekstrapiramidnih simptomov. Kadar se antiholinergična zdravila, vključno z antiparkinsoniki, uporabljajo hkrati z zdravilom Haldol, moramo upoštevati morebitno povišanje intraokularnega tlaka.

Konvulzije

Previdnost je potrebna pri bolnikih s poškodbo glave, encefalitisom ali epilepsijo v anamnezi, ker haloperidol lahko zniža prag za konvulzije.

Bolezni jeter

Ker se haloperidol presnavlja v jetrih, je nujna previdnost pri bolnikih z boleznijo jeter. Poročali so o posameznih primerih nepravilnega delovanja jeter ali hepatitisa, najpogosteje holestatskega.

Vplivi na endokrini sistem

Tiroksin lahko ojača toksično delovanje haloperidola. Zelo velika previdnost je potrebna pri antipsihotičnem zdravljenju bolnikov s čezmernim delovanjem ščitnice (hipertiroidizmom), ki ga mora vedno spremljati terapija za doseganje evtirotičnega stanja.

Hormonski učinki antipsihotičnih zdravil vključujejo hiperprolaktinemijo, ki lahko povzroči galaktorejo, ginekomastijo in oligomenorejo ali amenorejo. V zelo redkih primerih so poročali o hipoglikemiji in sindromu nepravilnega izločanja ADH.

Starejšim in oslabeлим bolnikom dajemo zdravilo Haldol v najmanjših, a še učinkovitih odmerkih, ker so pri njih možni pogostejši neželeni učinki.

Previdno ga predpisujemo bolnikom ledvičnim odpovedovanjem, feokromocitomom, glavkomom, miastenijo gravis, povečano prostato in okvaro kostnega mozga.

Pri bolnikih z depresivno simptomatiko ga kombiniramo z antidepresivi.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Priporočamo postopno prenehanje zdravljenja s haloperidolom.

Ob nenadnem prenehanju dajanja zdravila Haldol in sočasnem zdravljenju z antiparkinsoniki, nadaljujemo zdravljenje z antiparkinsoniki še nekaj dni.

Previdno ga dajemo bolnikom s hudimi cerebrovaskularnimi boleznimi, pri respiratorni insuficienci in alkoholikom.

Zdravilo Haldol 2 mg/ml peroralne kapljice, raztopina vsebuje metilparahidroksibenzoat, ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo Haldol 10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina vsebuje metil- in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z zdravili, ki podaljšajo dobo QT (npr. antiaritmiki skupin IA in III, arzenovim trioksidom, halofantrinom, levometadilacetatom, mezoridazinom, tioridazinom, pimozidom, sparfloksacinom, gatifloksacinom, moksifloksacinom, dolasetronijevim mesilatom, meflokinom, sertindolom ali cisapridom), lahko še dodatno podaljša dobo QT.

Sočasna uporaba zdravil, ki povzročajo elektrolitske motnje (npr. hipokaliemijo ali hipomagneziemijo), povečuje tveganje za ventrikularne aritmije.

Presnova haloperidola poteka po več poteh, vključno z glukuronidacijo in encimskim sistemom citokrom P450 (zlasti CYP3A4 ali CYP2D6). Zaviranje teh presnovnih poti z drugim zdravilom ali zmanjšanje aktivnosti encima CYP2D6 ima lahko za posledico povečano koncentracijo haloperidola ter povečano tveganje za nastanek neželenih učinkov, vključno s podaljšanjem dobe QT. V farmakokinetičnih raziskavah so poročali o blago do zmerno povečanih koncentracijah haloperidola, kadar so ga dajali sočasno z zdravili, opredeljenimi kot substrati ali zaviralci izoencimov CYP3A4 ali CYP2D6, kot so: itrakonazol, nefazodon, buspiron, venlafaksin, alprazolam, fluvoksamin, kinidin, fluoksetin, sertralin, klorpromazin in prometazin. Zmanjšanje aktivnosti encima CYP2D6 ima lahko za posledico povečanje koncentracije haloperidola. Podaljšanje dobe QTc so opazili pri dajanju haloperidola v kombinaciji z inhibitorji presnove: ketokonazolom (400 mg/dan) in/ali paroksetinom (20 mg/dan). V takem primeru bo morda potrebno prilagoditi odmerek haloperidola.

Delovanje drugih zdravil na haloperidol

Dolgotrajno sočasno zdravljenje z zdravili, ki inducirajo jetrne encime (fenobarbital, karbamazepin, rifampicin) lahko zmanjša koncentracijo haloperidola v plazmi, zato je treba odmerek prilagoditi. Prav tako je treba prilagoditi odmerek zdravila Haldol po prenehanju zdravljenja s temi zdravili.

Natrijev valproat (zdravilo, ki zavira glukuronidacijo) ne vpliva na plazemsko koncentracijo haloperidola.

Delovanje haloperidola na druga zdravila

Haloperidol okrepi delovanje alkohola, sedativov, hipnotikov, opioidnih analgetikov in anestetikov. Antihipertenzivi (propranolol, prazosin, minoksidil, kaptopril) imajo močnejši učinek pri sočasnem jemanju haloperidola.

Haloperidol lahko antagonizira delovanje adrenalina in drugih simpatomimetikov ter izniči učinke na zmanjševanje krvnega tlaka blokatorjev adrenergičnih receptorjev, kot je guanetidin.

Zaradi blokade dopaminskih receptorjev lahko haloperidol poslabša parkinsonizem pri bolnikih, ki

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

jih zdravimo z levodopo.

Ekstrapiramidni neželeni učinki se lahko poslabšajo ob sočasnem dajanju dopaminskih zaviralcev (metoklopramid).

Haloperidol je zaviralec CYP2D6. Haloperidol zavira presnovo tricikličnih antidepresivov in tako poveča njihove koncentracije v plazmi.

Druge oblike medsebojnega delovanja

Pri sočasni uporabi litija in haloperidola so redko poročali o sindromu, podobnem encefalopatiji. Ni jasno ali ti primeri predstavljajo specifično klinično entiteto ali gre v bistvu za primere malignega nevroleptičnega sindroma in/ali toksičnih učinkov litija. Znaki sindroma, podobnega encefalopatiji, vključujejo zmedenost, dezorientiranost, glavobol, motnje ravnotežja in zaspanost. Med uporabo kombinacije so poročali o enem primeru asimptomatskih sprememb v EEG-ju, zato je morda priporočljivo spremljanje EEG-ja. Pri sočasnem zdravljenju z litijem in haloperidolom je treba haloperidol dajati v najmanjšem še učinkovitem odmerku in spremljati koncentracijo litija, ki mora biti nižja od 1 mmol/l. Če se pojavijo simptomi sindroma, podobnega encefalopatiji, je treba takoj prenehati z zdravljenjem.

Poročali so o antagonizmu učinka fenindiona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti uporabe haloperidola med nosečnostjo niso ugotavljali. V nekaterih raziskavah na živalih, čeprav ne v vseh, obstaja nekaj dokazov o škodljivih učinkih. Obstajajo tudi številna poročila o okvarah ob rojstvu, če je bil plod izpostavljen haloperidolu, pri katerih vzročne povezanosti s haloperidolom ne moremo izključiti. Reverzibilne ekstrapiramidne simptome so opazili pri novorojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni haloperidolu v zadnjem trimesečju nosečnosti. Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Haldol), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Nosečnice lahko zdravilo Haldol jemljejo le v primeru, ko je pričakovana korist večja od tveganja in sicer le v najmanjšem možnem odmerku in čim krajši čas.

Dojenje

Haloperidol se izloča v materino mleko. Znani so posamezni primeri ekstrapiramidnih simptomov pri dojenih otrocih. Če je uporaba zdravila Haldol nujna, je treba pretehtati koristi dojenja glede na morebitno tveganje za dojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zlasti na začetku zdravljenja in pri zdravljenju z večjimi odmerki se lahko pojavi določena stopnja sedacije ali zmanjšana budnost, ki pa se lahko še stopnjuje ob uživanju alkohola ali jemanju drugih zaviralcev osrednjega živčevja. Bolnikom svetujemo, naj med zdravljenjem ne opravljajo dejavnosti, ki zahtevajo budnost, kot sta vožnja ali upravljanje s stroji, dokler ne ugotovijo, kako zdravilo vpliva na njihove sposobnosti.

4.8 Neželeni učinki

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s haloperidolom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			levkopenija	levkocitoza	agranulocitoza, nevtropenija, pancitopenija, trombocitopenija, eritrocitopenija, anemija, limfomonocitoza
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			hipersenzitivnost		anafilaktična reakcija
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				hiperprolaktinemija	nepripravno izločanje antidiuretičnega hormona (ADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		anoreksija			hipoglikemija, hiperglikemija, hiponatremija
<i>Psihiatrične motnje</i>	agitacija, nespečnost	depresija, psihotične motnje	zmedenost, zmanjšan libido, izguba libida, nemirnost	anksioznost, evforija, zaspanost,	letargija
<i>Bolezni živčevja</i>	ekstrapiramidne motnje, hiperkinezija, glavobol	tardivna diskinezija, okulogirna kriza, diskinezija, bradikinezija, hipokinezija, akatizija, distonija, hipertonija, somnolenca, maskast obraz, tremor, omotica	konvulzije, parkinsonizem, akinezija, rigidnost zobatega kolesa, sedacija, nehotene mišične kontrakcije	vrtočlavica, katatonija, motorična disfunkcija, nevroleptični maligni sindrom (s hiperpireksijo mišično rigidnostjo in povišanjem kreatinin kinaze), nistagmus	
<i>Očesne bolezni</i>		motnje vida	nejasen vid		katarakta, retinopatija
<i>Srčne bolezni</i>			tahikardija	prekatna	torsade de

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

				fibrilacija, prekatna tahikardija,	pointes, ekstrasistole, srčni zastoje
<i>Žilne bolezni</i>			ortostatska hipotenzija, hipotenzija	hipertenzija	venski trombembolizem (vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinal- nega prostora</i>			dispneja	bronhospa- zem,	laringealni edem, laringospazem poglobljeno dihanje
<i>Bolezni prebavil</i>		zaprta, suha usta, prekomerno slinjenje, bruhanje, nausea		driska, dispepsija	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		nenormalni jetrni testi	hepatitis, zlatenica		akutna jetrna odpoved, holestaza
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaji	fotosenzitiv- na reakcija, urtikarija, pruritus, hiperhidroza		alopecija, levkocitoklastični vaskulitis, eksfoliativni dermatitis
<i>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</i>			tortikolis, rigidnost mišic, mišični spazmi, mišično- skeletalna okorelost	trizmus, trzanje mišic	
<i>Bolezni sečil</i>		retenca urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>					Odtgnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		erektilna disfunkcija	amenoreja, dismenoreja, galaktoreja, občutek neugodja v dojkah, boleče dojke	menoragija, motnje menstruacije, spolna disfunkcija	ginekomastija, priapizem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			motnja drže, hipertermija, edem		nenadna smrt, edem obraza, hipotermija

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Preiskave</i>		zvečana telesna masa, znižana telesna masa		podaljšana doba QT	
------------------	--	--	--	--------------------	--

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prekomernega odmerjanja se kažejo kot okrepljeni farmakološki učinki in neželeni učinki. Glavni simptomi so: hude ekstrapiramidne reakcije, hipotenzija in sedacija. Ekstrapiramidne reakcije se kažejo kot mišična rigidnost in generaliziran ali lokaliziran tremor. Pojavi se lahko tudi paradokсна hipertenzija. V ekstremnih primerih je lahko bolnik komatozen z depresijo dihanja in hipotenzijo, ki sta lahko tako hudi, da povzročita stanje, podobno šoku. Treba je upoštevati, da obstaja tveganje za ventrikularne aritmije, ki so lahko povezane s podaljšanjem intervala QT.

Zdravljenje

Specifičnega antidota za haloperidol ni. Če je potrebno, moramo vzpostaviti prehodnost dihalnih poti in jo vzdrževati z mehansko ventilacijo. Glede na posamezna poročila o pojavu aritmije se močno priporoča spremljanje EKG-ja. Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps zdravimo s povečanjem volumna plazme in drugimi ustreznimi ukrepi. Adrenalina ne smemo uporabiti. Bolnika je treba skrbno spremljati 24 ur ali več ter vzdrževati telesno temperaturo in zadosten vnos tekočin.

Če se pojavijo hudi ekstrapiramidni simptomi, damo ustrezen antiparkinsonik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki, derivati butirofenona, oznaka ATC: N05AD01.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Haloperidol je antipsihotik iz skupine butirofenonov. Je močan antagonist osrednjih dopaminskih receptorjev.

Haloperidol ima dober antipsihotični učinek pa tudi anksiolitične učinke. Njegove lastnosti so: močno antipsihotično delovanje, dobro uravnavanje psihomotoričnega in nevrovegetativnega sistema, dobra inhibicija nekoordiniranih gibov in močno antiemetično delovanje.

Je visokopotenten antipsihotik z manj izraženo sedacijo in ima manj antiholinergičnih učinkov kot nizkopotentni antipsihotiki.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Haloperidol se dobro, vendar individualno različno absorbira iz prebavil. Največje plazemske koncentracije v plazmi doseže v dveh do šestih urah po peroralnem dajanju in v približno 20 minutah po intramuskularnem dajanju. Hrana lahko upočasni absorpcijo haloperidola oziroma zmanjša njen obseg.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju ravnotežja je velik ($7,9 \pm 2,5$ l/kg). Klinično učinkovite koncentracije v plazmi so med 4 ng/ml in 20 ng/ml. 92 odstotkov se ga veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Presnova haloperidola poteka po več poteh, vključno z glukuronidacijo in encimskim sistemom citokrom P450 (zlasti CYP3A4 ali CYP2D6). Presnavlja se v jetrih preko oksidativne N-dealkilacije in redukcije ketonske skupine. Presnovek hidroksihaloperidol je farmakološko aktiven, vendar manj kot osnovna substanca. Biološka uporabnost peroralnega odmerka haloperidola je približno 60-odstotna, ker se ga 40 odstotkov presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. Biološka razpolovna doba je po peroralnem dajanju 24 ur (razpon od 12 do 38 ur), po intramuskularnem dajanju 21 ur, po intravenskem pa 14 ur.

Izločanje

Haloperidol se izloča s sečem (40 %) in z blatom (60 %). Presnovki niso nevroleptično aktivni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Študije akutne toksičnosti na laboratorijskih živalih so pokazale, da je haloperidol relativno močno toksičen. Vrednosti LD₅₀ za oralno doziranje so bile v območju od 70 do 130 mg/kg, za parenteralno aplikacijo pa od 8 do 80 mg/kg (odvisno od živalske vrste in načina aplikacije). Haloperidol dekanooat (depo oblika) je manj toksičen kot haloperidol, LD₅₀ vrednost za oralno aplikacijo je >700 mg/kg, za parenteralno dajanje pa med 200 mg/kg in >3500 mg/kg. Pri laboratorijskih živalih je enkratna aplikacija povzročila splošno zmanjšanje aktivnosti (somniačenca), ptozo in lakrimacijo.

Kronična toksičnost

Maksimalna tolerirana dnevna doza haloperidola v poskusih kronične toksičnosti, aplicirana oralno, je bila pri podganah 830 mg/kg/22 tednov, oz. 560 mg/kg/80 tednov.

V poskusih kronične toksičnosti na podganah in psih, ki so prejeli haloperidol dekanooat v koncentracijah enakih sto in večkratni maksimalni dnevni humani dozi, so bile opažene spremembe na jetrih, ledvicah, endokrinih žlezah, krvi in zmanjšalo pridobivanje teže. Maksimalna tolerirana dnevna doza haloperidol dekanooata, določena v poskusih kronične toksičnosti pri intramuskularni aplikaciji, je bila za podgane 480 mg/kg/12 tednov oz. 960 mg/kg/48 tednov, za pse pa 750 mg/kg/12 tednov.

Teratogenost

Haloperidol je imel teratogene in fetotoksične učinke pri živalih, ki so prejemale 2 do 20-kratno maksimalno humano dozo.

Mutagenost in kancerogenost

V *in vitro* Ames-ovem testu haloperidol ni pokazal mutagenega potenciala.

Haloperidol ni karcinogen. Haloperidol ni imel leukemogenih ali karcinogenih učinkov v 18-mesečni

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

študiji na miših. Vendar je v poskusih karcinogenosti na glodalcih v dozah, ki so dosegale 20-kratno dnevno humano dozo, haloperidol povečal incidenco neoplazem mlečne žleze, pri dveh sevih miši je bila opažena tudi povečana incidenca levkemij. Razpoložljivi podatki so preveč omejeni, da bi bilo možno podati zaključek glede tveganja za človeka.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

2 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:
 metilparahidroksibenzoat (E218)
 mlečna kislina za uravnavanje pH (E270)
 prečiščena voda

10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina:
 metilparahidroksibenzoat (E218)
 propilparahidroksibenzoat (E216)
 mlečna kislina za uravnavanje pH (E270)
 prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapalni vsebnik (steklo hidrolitske odpornosti tip III, polietilenska kapalka), zaporka (polipropilen):
 10 ml raztopine po 2 mg/ml, v škatli.
 Kapalni vsebnik (steklo hidrolitske odpornosti tip III, polietilenska kapalka), zaporka (polipropilen):
 30 ml raztopine po 10 mg/ml, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

2 mg/ml peroralne kapljice, raztopina: H/92/00720/003
10 mg/ml peroralne kapljice, raztopina: H/92/00720/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 4. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.9.2016