

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Haloperidol Krka 2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg haloperidola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- laktoza: 60,6 mg/tableto (v obliki laktoze monohidrata)
- saharoza: 10,0 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo rumene, okrogle, rahlo izbokle tablete, z razdelilnim križem na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli bolniki, stari 18 let ali več

- zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne motnje,
- akutno zdravljenje delirija v primerih, ko nefarmakološko zdravljenje ni uspešno,
- zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo tipa I,
- zdravljenje akutne psihomotorične agitacije pri psihotični motnji ali manični epizodi, povezani z bipolarno motnjo tipa I,
- zdravljenje persistentne agresivnosti in psihotičnih simptomov pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo ali vaskularno demenco v primerih, ko nefarmakološko zdravljenje ni uspešno in kadar obstaja tveganje, da bolnik poškoduje sebe ali druge,
- zdravljenje bolezni s tiki, vključno s Tourettovim sindromom, pri bolnikih s hudimi motnjami po tem, ko vzgojna pomoč, psihološko zdravljenje in zdravljenje z drugimi zdravili niso bili uspešni,
- zdravljenje blage do zmerne oblike horee pri Huntingtonovi bolezni, kadar so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša.

Pediatrični bolniki

Zdravljenje:

- shizofrenije pri mladostnikih, ki so stari od 13 do 17 let, kadar so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša
- persistentne hude agresivnosti pri otrocih in mladostnikih, ki so stari od 6 do 17 let in imajo avtizem ali katero od pervazivnih razvojnih motenj, kadar so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša
- bolezni s tiki, vključno s Tourettovim sindromom, pri otrocih in mladostnikih, ki so stari od 10 do 17 let in imajo hude motnje, po tem, ko vzgojna pomoč, psihološko zdravljenje in zdravljenje z drugimi zdravili niso bili uspešni

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočljiv je majhen začetni odmerek, ki ga je kasneje mogoče prilagajati glede na bolnikov odziv. Pri vzdrževalnem zdravljenju morajo bolniki vedno prejemati najmanjši učinkovit odmerek (glejte poglavje 5.2).

Priporočila za odmerjanje tablet zdravila Haloperidol Krka so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje haloperidola pri odraslih, starih 18 let ali več

Zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne motnje - 2 do 10 mg na dan peroralno v enem odmerku ali v 2 deljenih odmerkih. Bolniki s prvo epizodo shizofrenije se praviloma dobro odzovejo na odmerek 2 do 4 mg na dan, bolniki, ki so imeli že več epizod shizofrenije, pa lahko potrebujejo odmerke do 10 mg na dan. - Odmerjanje je mogoče prilagajati vsakih 1 do 7 dni. - Odmerki nad 10 mg na dan pri večini bolnikov niso bili bolj učinkoviti od manjših odmerkov, lahko pa povečajo pojavnost ekstrapiramidnih simptomov. Pri odločanju za odmerke nad 10 mg na dan je treba oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. - Največji odmerek je 20 mg na dan, saj varnostni pomisleki pretehtajo koristi zdravljenja z večjimi odmerki.
Akutno zdravljenje delirija v primerih, ko nefarmakološko zdravljenje ni uspešno - 1 do 10 mg na dan peroralno v enem odmerku ali v 2 do 3 deljenih odmerkih. - Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim možnim odmerkom in ga postopno prilagajati vsake 2 do 4 ure, če agitacija vztraja, do največ 10 mg na dan.
Zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo tipa I - 2 do 10 mg na dan peroralno v enem odmerku ali v 2 deljenih odmerkih. - Odmerjanje je mogoče prilagajati na 1 do 3 dni. - Odmerki nad 10 mg na dan pri večini bolnikov niso bili bolj učinkoviti od manjših odmerkov, lahko pa povečajo pojavnost ekstrapiramidnih simptomov. Pri odločanju za odmerke nad 10 mg na dan je treba oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. - Največji odmerek je 15 mg na dan, saj varnostni pomisleki presegajo koristi zdravljenja z večjimi odmerki. - Smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Haloperidol Krka je treba oceniti zgodaj v poteku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).
Zdravljenje akutne psihomotorične agitacije pri psihotični motnji ali manični epizodi, povezani z bipolarno motnjo tipa I - 5 do 10 mg peroralno in ponovitev odmerjanja po 12 urah, če je potrebno, do največ 20 mg na dan. - Smiselnost nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Haloperidol Krka je treba oceniti zgodaj v poteku zdravljenja (glejte poglavje 4.4). - Pri prehodu z odmerjanja haloperidola z intramuskularnimi injekcijami na peroralno odmerjanje zdravila Haloperidol Krka je treba začeti s pretvorbo odmerjanja v razmerju 1:1 in nato odmerke prilagajati glede na klinični odziv pri bolniku.
Zdravljenje persistentne agresivnosti in psihotičnih simptomov pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo ali vaskularno demenco v primerih, ko nefarmakološko zdravljenje ni uspešno in kadar obstaja tveganje, da bolnik poškoduje sebe ali druge

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- 0,5 do 5 mg na dan peroralno v enem odmerku ali v 2 deljenih odmerkih.
- Odmerjanje je mogoče prilagajati na 1 do 3 dni.
- Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba oceniti po največ 6 tednih.

Zdravljenje bolezni s tiki, vključno s Tourettovim sindromom, pri bolnikih s hudimi motnjami po tem, ko vzgojna pomoč, psihološko zdravljenje in zdravljenje z drugimi zdravili niso bili uspešni

- 0,5 do 5 mg na dan peroralno v enem odmerku ali v 2 deljenih odmerkih.
- Odmerjanje je mogoče prilagajati na 1 do 7 dni.
- Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba oceniti vsakih 6 do 12 mesecev.

Zdravljenje blage do zmerne oblike horee pri Huntingtonovi bolezni, kadar so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša

- 2 do 10 mg na dan v enem odmerku ali v 2 deljenih odmerkih.
- Odmerjanje je mogoče prilagajati na 1 do 3 dni.

Peroralna raztopina zdravila se uporablja za odmerjanje posameznih odmerkov, ki so manjši od 1 mg in jih ni mogoče odmerjati s tabletami zdravila Haloperidol Krka.

Prenehanje zdravljenja

Zdravljenje s haloperidolom je priporočljivo prenehati postopno (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, je priporočljivo, da vzame naslednji odmerek kot običajno in ne vzame dvojnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri starejših bolnikih so priporočeni naslednji začetni odmerki haloperidola:

- zdravljenje persistentne agresivnosti in psihotičnih simptomov pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo ali vaskularno demenco v primerih, ko nefarmakološko zdravljenje ni uspešno in kadar obstaja tveganje, da bolnik poškoduje sebe ali druge – 0,5 mg na dan,
- vse druge indikacije – polovica najmanjšega odmerka za odrasle.

Odmerek haloperidola je mogoče prilagajati glede na odziv pri bolniku. Pri starejših bolnikih je priporočeno previdno in postopno zvečevanje odmerka.

Največji odmerek pri starejših bolnikih je 5 mg na dan.

O odmerkih, večjih od 5 mg/dan lahko razmislite samo pri bolnikih, ki so prenašali večje odmerke in po ponovni oceni razmerja med koristmi in tveganjem za bolnika.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten. Prilagajanje odmerka ni potrebno, je pa priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kljub vsemu lahko potrebna uporaba manjšega začetnega odmerka in nato prilagajanje v manjših korakih ter z daljšimi intervali kot pri bolnikih brez okvare ledvic (glejte poglavje 5.2).

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten. Ker se haloperidol obsežno presnavlja v jetrih, je pri bolnikih z okvaro jeter priporočljivo razpoloviti začetni odmerek in nato odmerke prilagajati v manjših korakih ter z daljšimi intervali kot pri bolnikih brez okvare jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Priporočila za odmerjanje tablet zdravila Haloperidol Krka so navedena v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje haloperidola za pediatrično populacijo

Zdravljenje shizofrenije pri mladostnikih, ki so stari od 13 do 17 let, kadar so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša - Priporočeni odmerek je 0,5 do 3 mg na dan peroralno v deljenih odmerkih (2 do 3-krat na dan). - Pri odločanju za odmerke nad 3 mg na dan je priporočljivo oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku. - Največji priporočeni odmerek je 5 mg na dan. - Trajanje zdravljenja je treba oceniti individualno.
Zdravljenje persistentne hude agresivnosti pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let in imajo avtizem ali katero od pervazivnih razvojnih motenj, kadar so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša - Priporočeni odmerek je 0,5 do 3 mg na dan pri otrocih, starih od 6 do 11 let, in 0,5 do 5 mg na dan pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, in sicer peroralno v deljenih odmerkih (2 do 3-krat na dan). - Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba ponovno oceniti po 6 tednih.
Zdravljenje bolezni s tiki, vključno s Tourettovim sindromom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let in imajo hude motnje, po tem, ko vzgojna pomoč, psihološko zdravljenje in zdravljenje z drugimi zdravili niso bili uspešni - Priporočeni odmerek je 0,5 do 3 mg na dan pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let, in sicer peroralno v deljenih odmerkih (2 do 3-krat na dan). - Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba ponovno oceniti vsakih 6 do 12 mesecev.

Varnost in učinkovitost tablet zdravila Haloperidol Krka pri otrocih, starih manj, kot je opredeljeno pri posamezni indikaciji, nista bili dokazani. Podatki za otroke, mlajše od 3 let, niso na voljo.

Način uporabe

Haloperidol Krka tablete so namenjene za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- komatozna stanja
- depresija centralnega živčevja
- Parkinsonova bolezen
- demenca z Lewyjevimimi telesci
- progresivna supranuklearna paraliza

PI_Text103851_2	- Updated:	Page 4 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- ugotovljeno podaljšanje intervala QTc ali prirojeni sindrom dolgega intervala QT
- nedaven akutni miokardni infarkt
- dekompenzirano srčno popuščanje
- ventrikularna aritmija ali torsades de pointes v anamnezi
- neodpravljena hipokaliemija
- sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Povečana umrljivost pri starejših osebah z demenco

Pri psihiatričnih bolnikih, ki so prejeli antipsihotike, vključno s haloperidolom, so poročali o redkih primerih nenadne smrti (glejte poglavje 4.8).

Pri starejših bolnikih, ki imajo katero od psihoz v povezavi z demenco in prejema antipsihotike, obstaja povečano tveganje za smrt. Rezultati analize sedemnajstih s placebom kontroliranih študij (katerih modus trajanja je bil 10 tednov), večinoma pri bolnikih, ki so jemali atipične antipsihotike, so pokazali, da je tveganje za smrt pri zdravljenih bolnikih med 1,6 in 1,7-krat večje od tveganja za smrt pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V poteku običajne 10-tedenske kontrolirane študije je bila umrljivost pri bolnikih, ki so prejeli antipsihotike, približno 4,5% v primerjavi z umrljivostjo 2,6% v skupini s placebom. Vzroki smrti so bili sicer različni, vendar je bila, kot kaže, večina smrti kardiovaskularne (na primer srčno popuščanje, nenadna smrt) ali infekcijske narave (na primer pljučnica). Rezultati opazovalnih študij nakazujejo, da je tudi zdravljenje starejših bolnikov s haloperidolom povezano s povečano umrljivostjo. Ta povezanost, ki je pri haloperidolu lahko močnejša kot pri atipičnih antipsihotičnih zdravilih, je najbolj izrazita v prvih 30 dneh po začetku zdravljenja in je prisotna najmanj 6 mesecev. V kolikšni meri je to povezanost mogoče pripisati samemu zdravilu in v kolikšni meri nanjo vplivajo lastnosti bolnika, še ni bilo pojasnjeno.

Učinki na srce in žilje

Pri uporabi haloperidola so poleg poročil o nenadni smrti poročali tudi o podaljšanju intervala QTc in/ali ventrikularnih aritmijah (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Kot kaže, je tveganje za te dogodke večje pri velikih odmerkih, visoki koncentraciji zdravila v plazmi, pri bolnikih, ki so bolj dovzetni za delovanje haloperidola, ter pri parenteralni uporabi zdravila, zlasti pri intravenskem odmerjanju.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z bradikardijo, s katero od bolezni srca, z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QTc ali z anamnezo obsežne izpostavljenosti alkoholu. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, pri katerih se lahko pojavijo velike plazemske koncentracije (glejte poglavje 4.4 Slabi presnavljalci s CYP2D6).

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo posneti izhodiščni EKG. Med zdravljenjem je treba pri vseh bolnikih oceniti potrebo po elektrokardiografskem spremljanju morebitnega podaljšanja intervala QTc in pojavljanja ventrikularnih aritmij. Če v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTc, je priporočljivo zmanjšanje odmerka, če pa interval QTc preseže 500 ms, je treba haloperidol ukiniti.

Elektrolitske motnje, kot sta hipokaliemija in hipomagneziemija, povečujejo tveganje za ventrikularne aritmije in jih je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja s haloperidolom. Zato je priporočljivo izhodiščno in kasnejše redno spremljanje vrednosti elektrolitov.

Poročali so tudi o tahikardiji in hipotenziji (vključno z ortostatsko hipotenzijo) (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri odmerjanju haloperidola bolnikom s klinično sliko znižanega krvnega tlaka ali ortostatsko hipotenzijo.

Cerebrovaskularni dogodki

PI_Text103851_2	- Updated:	Page 5 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri populaciji bolnikov z demenco je bilo pri uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov tveganje za cerebrovaskularne neželene učinke približno trikrat povečano. V opazovalnih študijah, v katerih so primerjali pogostnost možganske kapi pri starejših bolnikih, ki so bili izpostavljeni kateremu koli antipsihotiku, in pri tistih, ki takim zdravilom niso bili izpostavljeni, so ugotavljali povečano pogostnost možganske kapi pri izpostavljenih bolnikih. To povečanje je lahko še večje pri uporabi katerega koli butirofenona, vključno s haloperidolom. Mehanizem za navedeno povečanje tveganja ni znan. Povečanega tveganja tudi pri drugih skupinah bolnikov ni mogoče izključiti. Pri uporabi zdravila Haloperidol Krka pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je potrebna previdnost.

Nevroleptični maligni sindrom

Haloperidol povezujejo z razvojem nevroleptičnega malignega sindroma, ki je redek idiosinkratičen odziv, za katerega so značilni hipertermija, generalizirana mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišana koncentracija kreatin fosfokinaze v serumu. Zgodnji znak tega sindroma je pogosto hipertermija. Antipsihotično zdravljenje je treba takoj prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje ter bolnika skrbno opazovati.

Tardivna diskinezija

Pri nekaterih bolnikih se pri dolgotrajnem zdravljenju ali po prekinitvi jemanja zdravila lahko pojavi tardivna diskinezija. Za ta sindrom so značilni predvsem ritmični nehoteni gibi jezika, obraza, ust ali čeljusti. Ti znaki so lahko pri nekaterih bolnikih stalno prisotni. Sindrom se lahko prikrije pri ponovni uvedbi zdravljenja, pri zvečevanju odmerka ali pri prehodu na drug antipsihotik. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba pri bolniku razmisliti o ukinitvi vseh antipsihotikov, vključno z zdravilom Haloperidol Krka.

Ekstrapiramidni simptomi

Lahko se pojavijo ekstrapiramidni simptomi (na primer tremor, rigidnost, prekomerno izločanje sline, bradikinezija, akatizija, akutna distonija). Uporabo haloperidola povezujejo z razvojem akatizije, za katero sta značilna neprijeten ali mučen subjektiven občutek nemira in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost mirnega sedenja ali stanja. To se najpogosteje pojavi v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, pri katerih se razvijejo simptomi, lahko zvečevanje odmerka škodi. Akutna distonija se lahko pojavi v prvih nekaj dneh zdravljenja z zdravilom Haloperidol Krka, poročali pa so tudi o pojavljanju kasneje v poteku zdravljenja in po zvečevanju odmerka. Simptomi distonije so med drugim lahko tortikolis, pačenje obraza, trizmus, protruzija jezika in nenormalni očesni gibi, vključno z okulogirno krizo. Pri moških in v mlajših starostnih skupinah so opazili večje tveganje za take reakcije. Zaradi akutne distonije bo morda potrebno prekiniti uporabo zdravila.

Za obvladovanje ekstrapiramidnih simptomov je bolniku mogoče predpisati antiparkinsonike antiholinergičnega tipa, vendar rutinsko predpisovanje teh zdravil kot preventivni ukrep ni priporočljivo. Če bolnik potrebuje sočasno zdravljenje z antiparkinsoniki, bo z njimi morda moral nadaljevati tudi po prekinitvi uporabe zdravila Haloperidol Krka, če se antiparkinsoniki, ki jih jemlje, iz telesa izločajo hitreje kot haloperidol. S tem je mogoče preprečiti razvoj ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov. Pri sočasni uporabi zdravila Haloperidol Krka in antiholinergičnih zdravil, vključno z antiparkinsoniki, je treba upoštevati možnost zvišanja intraokularnega tlaka.

Epileptični krči/konvulzije

Poročali so, da haloperidol lahko sproži epileptične krče. Pri bolnikih z epilepsijo in v pogojih, ki povečajo možnost epileptičnih krčev (na primer po odtegnitvi alkohola ali možganski poškodbi) je priporočljiva previdnost.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pomisleki, povezani s hepatobiliarnim sistemom

Haloperidol se presnavlja v jetrih, zato sta pri bolnikih z okvaro jeter priporočljiva prilagoditev odmerka in previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Poročali so o posameznih primerih nepravilnega delovanja jeter oziroma hepatitisa, najpogosteje holestatske narave (glejte poglavje 4.8).

Pomisleki, povezani z endokrinim sistemom

Tiroksin lahko okrepi toksično delovanje haloperidola. Pri antipsihotičnem zdravljenju bolnikov s hipertiroidizmom je potrebna previdnost, vedno morajo hkrati prejemati zdravila za doseganje evtirotičnega stanja.

Hormonski učinki antipsihotikov vključujejo hiperprolaktinemijo, ki lahko povzroči galaktorejo, ginekomastijo in oligomenorejo ali amenorejo (glejte poglavje 4.8). Rezultati raziskav na tkivnih kulturah kažejo, da prolaktin lahko stimulira razmnoževanje celic humanih tumorjev dojke. Povezava med odmerjanjem antipsihotikov in humanimi tumorji dojke v kliničnih in epidemioloških študijah sicer ni bila jasno dokazana, vendar je pri bolnikih z zadevno anamnezo priporočljiva previdnost. Pri uporabi zdravila Haloperidol Krka je potrebna previdnost pri bolnikih z že prisotno hiperprolaktinemijo in pri bolnikih, pri katerih obstaja možnost za tumor, odvisen od prolaktina (glejte poglavje 5.3).

Pri uporabi haloperidola so poročali o hipoglikemiji in sindromu neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (glejte poglavje 4.8).

Venska trombembolija

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske trombembolije (VTE). Ker so pri bolnikih, ki prejemajo antipsihotike, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za razvoj VTE, je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Haloperidol Krka ugotavljati prisotnost vseh možnih dejavnikov tveganja za razvoj VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Odziv na zdravljenje in odtegnitev

Pri shizofreniji lahko pride do zakasnelega odziva na zdravljenje z antipsihotiki.

V primeru odtegnitve antipsihotikov se ponovitev simptomov osnovne bolezni lahko pokaže šele po več tednih ali mesecih.

O akutnih odtegnitvenih simptomih (med drugim o navzei, bruhanju in nespečnosti) po nenadni odtegnitvi velikih odmerkov antipsihotikov so poročali zelo redko. Kot preventivni ukrep se priporoča postopno ukinjanje zdravila.

Bolniki z depresijo

Pri bolnikih, pri katerih je depresija prevladujoča motnja, ni priporočljivo uporabljati zdravila Haloperidol Krka samostojno. Za zdravljenje bolnikov s sočasnimi depresivnimi in psihotičnimi motnjami je mogoče zdravilo Haloperidol Krka uporabljati v kombinaciji z antidepresivi (glejte poglavje 4.5).

Prehod iz maničnega v depresivno stanje

Pri zdravljenju maničnih epizod pri bipolarni motnji obstaja tveganje, da bolnik iz maničnega stanja preide v depresivnega. Spremljanje bolnikov s pozornostjo na možnost prehoda v depresivno epizodo

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

s pridruženimi tveganji, kot je samomorilno vedenje, je pomembno za ustrezno ukrepanje, če do takega prehoda pride.

Slabi presnavljalci s CYP2D6

Pri bolnikih, ki so znani kot slabi presnavljalci s citokromom P450 (CYP) 2D6 in ki sočasno prejemajo zaviralec CYP3A4, je treba zdravilo Haloperidol Krka uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnostni podatki, ki so na voljo za pediatrično populacijo, kažejo, da obstaja tveganje za razvoj ekstrapiramidnih simptomov, vključno s tardivno diskinezijo, in za sedacijo. Obseg razpoložljivih dolgoročnih varnostnih podatkov je majhen.

Pomožna snov

Zdravilo Haloperidol Krka vsebuje laktozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo oziroma galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

Učinki na srce in žilje

Zdravilo Haloperidol Krka je kontraindicirano v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc (glejte poglavje 4.3). Med ta zdravila sodijo na primer:

- antiaritmiki skupine IA (npr. dizopiramid, kinidin),
- antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol),
- določeni antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram),
- določeni antibiotiki (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromicin),
- drugi antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimozyd, ziprasidon),
- določena protiglivična zdravila (npr. pentamidin),
- določeni antimalariki (npr. halofantrin),
- določena zdravila za gastrointestinalni trakt (npr. dolasetron),
- določena zdravila, ki jih uporabljamo pri onkoloških bolnikih (npr. toremifen, vandetanib),
- določena druga zdravila (npr. bepridil, metadon).

Zgornji seznam zdravil ni popoln.

Pri uporabi zdravila Haloperidol Krka v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da povzročajo elektrolitsko neravnovesje, je potrebna previdnost. (glejte poglavje 4.4)

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo haloperidola v plazmi

Presnova haloperidola poteka po več poteh (glejte poglavje 5.2). Poglavitni presnovni poti sta glukuronidacija in redukcija ketonske skupine. V presnovo je vpleten tudi encimski sistem citokroma P450, zlasti CYP3A4 in v manjši meri CYP2D6. Zaviranje teh presnovnih poti z drugim zdravilom ali zmanjšanje encimske aktivnosti CYP2D6 lahko povzroči zvišanje koncentracije haloperidola. Učinka zaviranja CYP3A4 in zmanjšanja encimske aktivnosti CYP2D6 sta lahko aditivna (glejte poglavje 5.2). Po maloštevilnih in v nekaterih primerih nasprotujočih si podatkih bi lahko pri sočasni uporabi

PI_Text103851_2	- Updated:	Page 8 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

katerega od zaviralcev CYP3A4 in/ali CYP2D6 prišlo do zvišanja koncentracije haloperidola v plazmi za 20 do 40%, poročali pa so tudi o nekaj primerih zvišanja koncentracije za 100%. Primeri zdravil, ki bi lahko zvišali koncentracijo haloperidola v plazmi (na osnovi kliničnih izkušenj ali mehanizma interakcij) so med drugim lahko:

- zaviralci CYP3A4 – alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakvinavir, verapamil, vorikonazol,
- zaviralci CYP2D6 – bupropion, klorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin, venlafaksin,
- zaviralci obeh citokromov (CYP3A4 in CYP2D6): fluoksetin, ritonavir,
- neznan mehanizem interakcije – buspiron.

Zgornji seznam zdravil ni popoln.

Zvišana koncentracija haloperidola v plazmi lahko poveča tveganje za neželene učinke, vključno s podaljšanjem intervala QTc (glejte poglavje 4.4). Podaljšanje intervala QTc so opazili pri bolnikih, ki so jim dajali haloperidol skupaj s kombinacijo zaviralcev presnove ketokonazola (400 mg na dan) in paroksetina (20 mg na dan).

Bolnike, ki jemljejo haloperidol sočasno s takimi zdravili, je priporočljivo spremljati in biti pozoren na znake oziroma simptome izrazitejšega ali podaljšanega farmakološkega delovanja haloperidola ter po potrebi zmanjšati odmerek zdravila Haloperidol Krka.

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo haloperidola v plazmi

Sočasno odmerjanje haloperidola in močnih encimskih induktorjev CYP3A4 lahko postopoma zniža koncentracijo haloperidola v plazmi do take mere, da zmanjša njegovo učinkovitost. Primeri takšnih zdravil so med drugim:

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Zgornji seznam zdravil ni popoln.

Indukcijo encimov je mogoče opaziti po nekaj dneh zdravljenja. Najbolj izrazito indukcijo encimov je večinoma mogoče opaziti po približno 2 tednih in prav toliko časa lahko vztraja tudi po prenehanju zdravljenja s tem zdravilom. Pri kombiniranem zdravljenju z induktorji CYP3A4 je priporočljivo spremljati bolnika in mu po potrebi zvečati odmerek zdravila Haloperidol Krka. Po prekinitvi zdravljenja z induktorjem CYP3A4 se koncentracija haloperidola lahko postopoma zvišuje, tako da bo morda potrebno zmanjšati odmerek zdravila Haloperidol Krka.

Znano je, da natrijev valproat zavira glukuronidacijo, vendar ne vpliva na koncentracijo haloperidola v plazmi.

Vpliv haloperidola na druga zdravila

Haloperidol lahko okrepi depresijo centralnega živčevja, ki jo povzroča alkohol ali zdravila, ki delujejo depresivno na centralno živčevje, med drugim uspavala, pomirjevala ali močni analgetiki. O okrepljenem učinku na centralno živčevje so poročali tudi pri sočasni uporabi z metildopo.

Haloperidol lahko deluje antagonistično na učinek adrenalina in drugih simpatikomimetikov (npr. psihostimulansov, kot je amfetamin) in izniči učinek zniževanja krvnega tlaka, ki ga sicer povzročajo antagonisti adrenergičnih receptorjev, kot je gvanetidin.

Haloperidol lahko deluje antagonistično na učinek levodope in drugih agonistov dopamina.

PI_Text103851_2	- Updated:	Page 9 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Haloperidol je zaviralec CYP2D6. Haloperidol zavira presnovo tricikličnih antidepresivov (npr. imipramina in dezipramina) in s tem zvišuje koncentracijo teh učinkovin v plazmi.

Druge oblike interakcij

V redkih primerih so pri sočasni uporabi litija in haloperidola poročali o naslednjih simptomih: encefalopatija, ekstrapiramidni simptomi, tardivna diskinezija, nevroleptični maligni sindrom, akutni možganski sindrom in koma. Večina teh simptomov je bila reverzibilna. Še vedno ni jasno, ali to lahko predstavlja posebno klinično entiteto.

Ne glede na to je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo litij in zdravilo Haloperidol Krka, priporočljivo takoj prekiniti zdravljenje, če se pojavijo tovrstni simptomi.

Poročali so o antagonističnem delovanju na učinek antikoagulanisa fenindiona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zmerna količina podatkov o uporabi zdravila pri nosečnicah (več kot 400 izidov nosečnosti) kaže, da haloperidol ne deluje malformativno ali toksično na plod oziroma novorojenčka. Poročali pa so o posameznih primerih prirojenih okvar po izpostavljenosti ploda kombinacijam haloperidola in drugih zdravil. V študijah pri živalih so dokazali škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se je v času nosečnosti bolje izogibati uporabi zdravila Haloperidol Krka.

Pri novorojenčkih, ki so bili izpostavljeni antipsihotikom (kar vključuje haloperidol) v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih izraženost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Zato je priporočljivo novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje

Haloperidol se izloča v materino mleko. V plazmi in urinu novorojenčkov, ki so jih dojile matere, zdravljene s haloperidolom, so odkrili manjše količine haloperidola. O vplivu haloperidola na dojene otroke ni na voljo dovolj podatkov. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja ali za prekinitev zdravljenja z zdravilom Haloperidol Krka in pri tem upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Haloperidol zvišuje raven prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre sproščanje gonadoliberina (gonadotropine sproščujočega hormona) iz hipotalamusa, kar zmanjša sproščanje gonadotropinov iz hipofize. To lahko zmanjša sposobnost razmnoževanja, ker zmanjša tvorbo steroidov v spolnih žlezah bolnikov tako pri ženskah kot pri moških (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Haloperidol Krka ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zlasti pri zdravljenju z večjimi odmerki in na začetku zdravljenja se lahko pojavi določena stopnja sedacije ali zmanjšana budnost, ki pa se lahko še stopnjujeta ob uživanju alkohola. Bolnikom je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ne ugotovijo, kako dovetni so za učinke zdravila.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.8 Neželeni učinki

Varnost haloperidola so ocenjevali pri 284 bolnikih, ki so prejeli haloperidol in so bili vključeni v katero izmed 3 kliničnih študij, nadzorovanih s placebom, in pri 1295 bolnikih, ki so prejeli haloperidol in so bili vključeni v katero izmed 16 dvojno slepih, s primerjalnim zdravilom nadzorovanih kliničnih študij.

Po združenih podatkih o varnosti iz teh kliničnih študij so najbolj pogosto poročali o naslednjih neželenih učinkih: ekstrapiramidne motnje (34%), nespečnost (19%), agitacija (15%), hiperkinezija (13%), glavobol (12%), psihotične motnje (9%), depresija (8%), povečanje telesne mase (8%), tremor (8%), hipertenzija (7%), ortostatska hipotenzija (7%), distonija (6%) in somnolenca (5%).

Dodatno so varnost haloperidildekanoata ocenjevali pri 410 bolnikih, ki so bili vključeni v katero izmed 3 primerjalnih študij (v eni so primerjali haloperidildekanoat s flufenazinom, v dveh pa so primerjali formulacijo dekanoata s peroralno formulacijo haloperidola), v katero izmed 9 odprtih študij ali v študijo odziva na velikost odmerka.

V preglednici 3 so navedeni naslednji neželeni učinki:

- neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah s haloperidolom,
- neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah s haloperidildekanoatom in se nanašajo na terapevtski del učinkovine,
- neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru izkušenj z uporabo haloperidola in haloperidildekanoata po njunem prihodu na trg.

Pogostnosti neželenih učinkov izhajajo iz (oziroma so ocenjene na osnovi) podatkov kliničnih ali epidemioloških študij s haloperidolom in so razvrščene po naslednjem dogovoru:

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	$< 1/10.000$
neznana pogostnost	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po padajoči resnosti v okviru posamezne kategorije pogostnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija		pancitopenija agranulocitoza, trombocitopenija nevtropenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		anafilaktična reakcija

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni endokrinega sistema				hiperprolaktinemija	neustrezno izločanje antidiuretskega hormona
Presnovne in prehranske motnje					hipoglikemija
Psihiatrične motnje	agitacija nespečnost	psihotične motnje depresija	stanje zmedenosti izguba libida zmanjšanje libida nemir		
Bolezni živčevja	ekstrapiramidne motnje hiperkinezija glavobol	tardivna diskinezija akatzija bradikinezija diskinezija distonija, hipokinezija hipertonija omotica somnia tremor	konvulzije parkinsonizem sedacija nehotene mišične kontraksije	nevroleptični maligni sindrom motorična disfunkcija nistagmus	akinezija rigidnost zobatega kolesa zmanjšana izraznost obraza (obraz maska)
Očesne bolezni		okulogirna kriza motnje vida	zamegljen vid		
Srčne bolezni			tahikardija		ventrikularna fibrilacija <i>torsade de pointes</i> ventrikularna tahikardija ekstrasistole
Žilne bolezni		hipotenzija ortostatska hipotenzija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja	bronhospazem	laringealni edem laringospazem
Bolezni prebavil		bruhanje navzea obstipacija suha usta prekomerno slinjenje			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalne vrednosti jetrnih testov	hepatitis ikterus		akutna odpoved jeter holestaza
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	fotosenzitivnostna reakcija		angioedem eksfoliativni dermatitis

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			urtikarija srbenje hiperhidroza		levkocitoklastični vaskulitis
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			tortikolis mišična rigidnost mišični spazmi mišično- skeletna okorelost	trizmus trzanje mišic	rabdomioliza
Bolezni sečil		zastoj urina			
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija	amenoreja galaktoreja dismenoreja boleče dojke neprijeten občutek v dojkah	menoragija motnje menstruacije spolna disfunkcija	priapizem ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			zvišana telesna temperatura edemi motnje pri hoji		nenadna smrt edem obraza hipotermija
Preiskave		povečanje telesne mase zmanjšanje telesne mase		podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	

Pri uporabi haloperidola so poročali o podaljšanem intervalu QT na elektrokardiogramu, ventrikularnih aritmijah (ventrikularni fibrilaciji in ventrikularni tahikardiji), motnjah ritma *torsade de pointes* in o nenadni smrti.

Učinki celotne skupine antipsihotikov

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o zastoj srca.

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze. Pogostnost teh primerov ni znana.

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: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

PI_Text103851_2	- Updated:	Page 13 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Preveliko odmerjanje haloperidola se kaže kot okrepljeni znani farmakološki in neželeni učinki. Najbolj opazni simptomi so hude ekstrapiramidne reakcije, hipotenzija in sedacija. Ekstrapiramidne reakcije se kažejo kot mišična rigidnost in generaliziran ali lokaliziran tremor. Namesto hipotenzije se lahko pojavi tudi 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 QTc.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje obsega podporne ukrepe. Učinkovitost aktivnega oglja ni dokazana. Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja se ne priporoča odstranjevanje z dializo, saj se na ta način odstrani le majhna količina haloperidola (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih v komi je treba vzpostaviti prehodnost dihalnih poti in jo vzdrževati s pomočjo orofaringealnega ali endotrahealnega tubusa. V primeru depresije dihanja je lahko potrebna umetna ventilacija.

Priporočljivo je spremljanje EKG in vitalnih znakov. S spremljanjem EKG je treba nadaljevati, dokler EKG izvid ni normalen. V primeru hudih aritmij je priporočljivo zdravljenje z ustreznimi ukrepi za zdravljenje motenj srčnega ritma.

Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps je mogoče zdraviti z dodajanjem intravenskih tekočin, plazme ali koncentriranih albuminov ter vazokonstriktorjev, kot sta dopamin ali noradrenalin. Adrenalina se ne sme uporabiti, ker bi lahko ob prisotnosti haloperidola povzročil hudo hipotenzijo.

V primeru hudih ekstrapiramidnih reakcij je priporočljivo parenteralno odmerjanje antiparkinsonikov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Haloperidol je antipsihotik iz skupine butirofenonov. Je močan antagonist centralnih dopaminskih receptorjev tipa 2, v priporočenih odmerkih deluje v manjši meri tudi alfa-1 antiadrenergično, pri tem pa ne deluje antihistaminergično ali antiholinergično.

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakodinamični učinki

Haloperidol umirja blodnje in halucinacije, kar je neposredna posledica zaviranja dopaminske signalne poti v mezolimbicnem sistemu. Učinek zaviranja delovanja dopamina v osrednjem živčevju vpliva na aktivnost v bazalnih ganglijah (v nigrostriatnih svežnjih). Haloperidol povzroči učinkovito psihomotorično sedacijo, kar pojasni ugodno delovanje v primeru manije in drugih sindromov z agitacijo.

Delovanje na bazalne ganglije je verjetno tudi osnovni mehanizem neželenih ekstrapiramidnih motoričnih učinkov (distonije, akatizije in parkinsonizma).

Antidopaminergično delovanje haloperidola na laktotropne hormone sprednjega dela hipofize pojasni pojav hiperprolaktinemije, do katere pride zaradi zaviranja dopamina, ki sicer tonično inhibira sproščanje prolaktina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Povprečna biološka uporabnost haloperidola po odmerjanju s tabletami ali peroralno raztopino je 60% do 70%. Haloperidol praviloma doseže najvišje koncentracije v plazmi v 2 do 6 urah po peroralnem odmerjanju. Opazili so veliko interindividualno variabilnost doseženih koncentracij v plazmi. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v enem tednu po začetku zdravljenja.

Porazdelitev

Povprečna vezava haloperidola na beljakovine v plazmi pri odraslih znaša približno 88% do 92%. Pri vezavi na beljakovine v plazmi obstaja precejšnja interindividualna variabilnost. Haloperidol se hitro porazdeli po različnih tkivih in organih, kar kaže njegov velik volumen porazdelitve (v povprečju 8 do 21 l/kg po intravenskem odmerjanju). Haloperidol zlahka prehaja krvnomožgansko bariero. Prehaja tudi preko placente in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Haloperidol se obsežno presnavlja v jetrih. Poglavitne presnovne poti haloperidola pri človeku vključujejo glukuronidacijo, redukcijo ketonske skupine, oksidativno N-dealkilacijo in tvorbo piridinskih presnovkov. Presnovki haloperidola verjetno ne prispevajo bistveno k aktivnosti učinkovine, vendar redukcijska presnovna pot predstavlja približno 23% celotne biotransformacije, pri čemer ni mogoče povsem izključiti možnosti, da se reducirani presnovki haloperidola pretvarjajo nazaj v haloperidol. V presnovo haloperidola sta vpletena encimska sistema citokroma P450 CYP3A4 in CYP2D6. Zaviranje ali indukcija CYP3A4 oziroma zaviranje CYP2D6 lahko vplivajo na presnovo haloperidola. Zmanjšanje encimske aktivnosti CYP2D6 lahko zviša koncentracijo haloperidola.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja haloperidola po peroralnem odmerku je v povprečju 24 ur (povprečne vrednosti v okviru od 15 do 37 ur). Navidezni očistek haloperidola po ekstravaskularnem odmerku znaša od 0,9 do 1,5 l/h/kg, manjši pa je pri slabih presnavljalcih s CYP2D6. Zmanjšana encimska aktivnost CYP2D6 lahko povzroči zvišanje koncentracije haloperidola. Z analizo populacijske farmakokinetike so ocenili, da je interindividualna variabilnost očistka haloperidola (koeficient variacije, izražen v odstotkih) pri bolnikih s shizofrenijo 44%. Po intravenskem odmerku haloperidola se je 21% odmerka izločilo z blatom, 33% pa z urinom. Manj kot 3% danega odmerka se z urinom

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

izloči v nespremenjeni obliki.

Linearnost/nelinearnost

Pri odraslih je koncentracija haloperidola v plazmi linearno odvisna od velikosti odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri starejših bolnikih so bile koncentracije haloperidola v plazmi višje kot pri mlajših odraslih, ki so prejeli enake odmerke. Rezultati manjših kliničnih študij kažejo, da imajo starejši bolniki manjši očistek in daljši razpolovni čas izločanja haloperidola. Ti rezultati so znotraj okvira variabilnosti farmakokinetike haloperidola, ki so jo opažali. Pri starejših bolnikih je priporočljivo prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten. Približno ena tretjina odmerka haloperidola se izloči z urinom, večinoma v obliki presnovkov. Manj kot 3% danega haloperidola se z urinom izloči v nespremenjeni obliki. Presnovki haloperidola verjetno ne prispevajo bistveno k aktivnosti učinkovine, vendar za reducirane presnovke haloperidola ni mogoče povsem izključiti možnosti, da se pretvarjajo nazaj v haloperidol. Čeprav ni pričakovati, da bi zmanjšanje ledvične funkcije lahko v klinično pomembni meri motilo izločanje haloperidola, je pri bolnikih z okvaro ledvic, zlasti pri tistih s hudo okvaro, priporočena previdnost pri uporabi, ker imajo haloperidol in njegovi reducirani presnovki dolg razpolovni čas in obstaja možnost kopičenja (glejte poglavje 4.2).

Haloperidol ima velik volumen porazdelitve in se v veliki meri veže na beljakovine, zato se ga v postopku dialize lahko izloči le zelo majhna količina.

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten, vendar okvara jeter lahko bistveno vpliva na farmakokinetiko haloperidola, ker se ta v veliki meri presnavlja v jetrih. Zato sta pri bolnikih z okvaro jeter priporočena prilagoditev odmerka in previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Manjše število podatkov o koncentracijah v plazmi so pridobili v pediatričnih študijah, v katere je bilo vključenih 78 bolnikov z različnimi boleznimi (shizofrenija, psihotična motnja, Tourettov sindrom, avtizem), ki so prejeli haloperidol peroralno v odmerkih do največ 30 mg na dan. Študije so vključevale večinoma otroke in mladostnike, stare od 2 do 17 let. Koncentracije v plazmi, ki so jih izmerili ob različnih terminih in po različno dolgem trajanju zdravljenja, so bile bodisi nezaznavne ali pa so dosegale vrednosti do največ 44,3 ng/ml. Podobno kot pri odraslih so opazili precejšnjo interindividualno variabilnost koncentracij v plazmi. Pri otrocih je bil opazen trend krajših razpolovnih časov v primerjavi z odraslimi.

V 2 študijah pri bolnikih, ki so prejeli haloperidol za zdravljenje tikov in Tourettovega sindroma, je bil pozitiven odgovor povezan s plazemskimi koncentracijami od 1 do 4 ng/ml.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Terapevtske koncentracije

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po objavljenih podatkih več kliničnih študij je za terapevtski odziv pri večini bolnikov z akutno ali kronično shizofrenijo treba doseči koncentracijo v plazmi od 1 do 10 ng/ml. Pri podskupini bolnikov so lahko potrebne višje koncentracije zaradi velike interindividualne variabilnosti farmakokinetike haloperidola.

Pri bolnikih s prvo epizodo shizofrenije je terapevtski odziv mogoče doseči že s koncentracijami od 0,6 do 3,2 ng/ml, kakor so ocenili na osnovi meritev zasedenosti receptorjev D2, ob predpostavki, da je za doseganje terapevtskega odziva in zamejitev ekstrapiramidnih simptomov najbolj ustrezna 60 do 80-odstotna zasedenost receptorjev D2. V povprečju je mogoče koncentracije v navedenem okviru doseči z odmerjanjem 1 do 4 mg na dan.

Zaradi velike interindividualne variabilnosti farmakokinetike haloperidola in zaradi odvisnosti učinka od koncentracije haloperidola je priporočljivo odmerjanje prilagoditi posameznemu bolniku glede na bolnikov odziv in pri tem upoštevati podatke o intervalu 5 dni, ki je potreben za doseganje polovične ravni največjega terapevtskega odziva. V posameznih primerih velja razmisliti o merjenju koncentracij haloperidola v krvi.

Učinki na srce in žilje

Tveganje za podaljšanje intervala QTc se povečuje z velikostjo odmerka haloperidola in koncentracijo haloperidola v plazmi.

Ekstrapiramidni simptomi

Ekstrapiramidni simptomi se lahko pojavijo že pri terapevtskih odmerkih, vendar je njihova pogostnost običajno večja pri odmerkih, s katerimi so dosežene koncentracije, ki presegajo okvir terapevtskih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri glodalcih je odmerjanje haloperidola zmanjšalo plodnost, ugotovili pa so tudi omejeno teratogeno in embriotoksično delovanje.

V študijah kancerogenosti haloperidola so pri samicah miši opazali od odmerka odvisno povečanje adenomov hipofize in karcinomov mlečnih žlez. Te tumorje bi lahko povzročilo dolgotrajno antagonistično delovanje na dopaminske receptorje D2 in hiperprolaktinemija. Ni jasno, ali imajo lahko navedene ugotovitve o tumorjih pri glodalcih kakršenkoli pomen glede tveganja pri ljudeh.

Po podatkih več objavljenih študij in vitro haloperidol zavira hERG kanalčke v srcu. V več študijah in vivo je intravensko dajanje haloperidola v odmerkih približno 0,3 mg/kg v nekaj živalskih modelih povzročilo pomembno podaljšanje intervala QTc, pri čemer so bile dosežene najvišje koncentracije C_{max} v plazmi najmanj 7- do 14-krat višje od terapevtskih koncentracij v plazmi (1 do 10 ng/ml), ki so bile učinkovite pri večini bolnikov v kliničnih študijah. Navedeni intravenski odmerki, ki so podaljšali interval QTc, niso povzročali aritmij. V nekaterih študijah na živalih so večji intravenski odmerki haloperidola 1 mg/kg ali več povzročili podaljšanje intervala QTc in/ali ventrikularne aritmije pri doseženi najvišji koncentraciji C_{max} v plazmi, ki je bila najmanj 38- do 137-krat višja od terapevtskih koncentracij v plazmi, ki so bile učinkovite pri večini bolnikov v kliničnih študijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

1.3.1	Haloperidol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

laktoza monohidrat
koruzni škrob
saharoza
kinolinsko rumeno (E104)
smukec (E553b)
hidrogenirano rastlinsko olje

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

Steklenica (steklo hidrolitske odpornosti tip III), plastični zamašek (polietilen): 25 tablet, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/92/02330/001

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

13. 2. 2026