

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Haloperidol Decanoat-Richter 50 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka (1,0 ml) obsahuje haloperidoli decanoas, což odpovídá haloperidolum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 15 mg benzylalkoholu v 1 ampulce, sezamový olej pro injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, slabě jantarově žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter je indikován k udržovací léčbě schizofrenie a schizoafektivní poruchy u dospělých pacientů, kteří jsou stabilizováni na perorálním haloperidolu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahájení léčby a titrace dávek se musí provádět pod bedlivým klinickým dohledem.

Dávkování

Individuální dávka bude záviset jak na závažnosti symptomů, tak na současné dávce perorálního haloperidolu. Vždy je nutno pacienty udržovat na nejnižší účinné dávce.

Jelikož je zahajovací dávka haloperidol-dekanoátu založena na násobku denní perorální dávky haloperidolu, nelze k přechodu z jiných antipsychotik dát žádné specifické pokyny (viz bod 5.1).

Dospělí ve věku 18 let a starší

Tabulka 1: doporučené dávky haloperidol-dekanoátu u dospělých ve věku 18 let a starších

Přechod z perorálního haloperidolu

- Doporučuje se dávka haloperidol-dekanoátu, která je 10- až 15násobkem předchozí dávky perorálního haloperidolu.
- Na základě tohoto převodního poměru bude u většiny pacientů dávka haloperidol-dekanoátu 25 až 150 mg.

<p>Pokračování v léčbě</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doporučuje se dávku haloperidol-dekanoátu upravovat každé 4 týdny o maximálně 50 mg (na základě individuální pacientovy odpovědi), dokud se nedosáhne optimálního terapeutického účinku. - Předpokládá se, že nejúčinnější dávka bude mezi 50 a 200 mg. - Při zvažování dávek nad 200 mg se doporučuje každé 4 týdny vyhodnotit individuální poměr přínosů a rizik. - Nesmí se překročit maximální dávka 300 mg každé 4 týdny, protože obavy o bezpečnost převažují nad klinickými přínosy léčby.
<p>Dávkovací interval</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mezi injekcemi obvykle 4 týdny. - Dávkovací interval může být potřeba upravit (na základě pacientovy individuální odpovědi).
<p>Doplnění nedekanoátovým haloperidolem</p> <ul style="list-style-type: none"> - Během přechodu na přípravek Haloperidol Decanoat-Richter, úpravy dávkování nebo epizod exacerbace psychotických příznaků je možno zvážit doplnění nedekanoátovým haloperidolem (na základě pacientovy individuální odpovědi). - Kombinovaná celková dávka haloperidolu z obou lékových forem nesmí přesáhnout odpovídající perorální dávku haloperidolu 20 mg/den.

Zvláštní populace

Starší osoby

Tabulka 2: doporučené dávky haloperidol-dekanoátu u starších pacientů

<p>Přechod z perorálního haloperidolu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doporučuje se nízká dávka haloperidol-dekanoátu 12,5 až 25 mg.
<p>Pokračování v léčbě</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dávku haloperidol-dekanoátu se doporučuje upravovat, pouze pokud je to potřeba (na základě pacientovy individuální odpovědi), dokud se nedosáhne optimálního terapeutického účinku. - Předpokládá se, že nejúčinnější dávka je mezi 25 a 75 mg. - Dávky nad 75 mg každé 4 týdny se doporučují pouze u pacientů, kteří snášeli vyšší dávky a po opětovném posouzení individuálních poměrů přínosů a rizik.
<p>Dávkovací interval</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mezi injekcemi obvykle 4 týdny. - Dávkovací interval může být potřeba upravit (na základě pacientovy individuální odpovědi).
<p>Doplnění nedekanoátovým haloperidolem</p> <ul style="list-style-type: none"> - Během přechodu na přípravek Haloperidol Decanoat-Richter, úpravy dávkování nebo epizod exacerbace psychotických příznaků je možno zvážit doplnění nedekanoátovým haloperidolem (na základě pacientovy individuální odpovědi). - Kombinovaná celková dávka haloperidolu z obou lékových forem nesmí přesáhnout odpovídající perorální dávku haloperidolu 5 mg/den nebo předchozí podávání perorálního haloperidolu u pacientů, kteří užívali perorální haloperidol dlouhodobě.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Úprava dávkování se nedoporučuje, nicméně při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je vhodná opatrnost. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin však mohou vyžadovat nižší zahajovací dávku s následnými úpravami v nižších přírůstcích a v delších intervalech, než pacienti bez poruchy funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Jelikož se haloperidol v játrech rozsáhle metabolizuje, doporučuje se počáteční dávku snížit na polovinu. Dávku lze upravovat v nižších přírůstcích a v delších intervalech, než u pacientů bez poruchy funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Haloperidol Decanoat-Richter u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter je určen pouze k intramuskulárnímu podání a nesmí se podávat intravenózně. Podává se hlubokou intramuskulární injekcí do gluteální oblasti. Doporučuje se oba gluteální svaly střídat. Jelikož je podávání objemů větších než 3 ml pro pacienta nepříjemné, takto velké objemy se nedoporučují. Ohledně pokynů k zacházení s přípravkem Haloperidol Decanoat-Richter viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Komatózní stav.
- Deprese centrálního nervového systému.
- Parkinsonova choroba.
- Demence s Lewyho tělísky.
- Progresivní supranukleární obrna.
- Prokázané prodloužení intervalu QTc nebo vrozený syndrom dlouhého QT.
- Nedávný akutní infarkt myokardu.
- Nekompenzované srdeční selhání.
- Komorová arytmie nebo torsade de pointes v anamnéze.
- Nekorigovaná hypokalemie.
- Souběžná léčba léčivými přípravky, které prodlužují interval QT (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšená mortalita u starších osob s demencí

U psychiatrických pacientů léčených antipsychotiky, včetně haloperidolu, byly hlášeny vzácné případy náhlého úmrtí (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí léčení antipsychotiky jsou více ohroženi úmrtím. Analýza sedmnácti placebem kontrolovaných studií (modální trvání 10 týdnů), většinou u pacientů, kteří užívali atypická antipsychotika, odhalila 1,6- až 1,7krát vyšší riziko úmrtí v porovnání s pacienty léčenými placebem. V průběhu typické 10týdenní kontrolované studie byl výskyt úmrtí u pacientů léčených antipsychotiky okolo 4,5 % v porovnání s výskytem okolo 2,6 % ve skupině léčené placebem. Ačkoli příčiny úmrtí byly různé, většina úmrtí byla buď kardiovaskulárního původu (např. srdeční selhání, náhlé úmrtí), nebo infekčního původu (např. pneumonie). Observační studie naznačují, že léčba starších pacientů haloperidolem je rovněž spojena se zvýšenou mortalitou. Tato souvislost může být výraznější u haloperidolu,

než u některých atypických antipsychotik, nejvýraznější je během prvních 30 dní po zahájení léčby a přetrvává nejméně 6 měsíců, a nebyla dosud objasněna. Není objasněno, do jaké míry lze tuto souvislost přisoudit léčivému přípravku nebo charakteristikám pacienta.

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter není indikován k léčbě poruch chování souvisejících s demencí.

Kardiovaskulární účinky

U haloperidolu bylo vedle náhlého úmrtí hlášeno prodloužení QTc a/nebo komorové arytmie (viz body 4.3 a 4.8). Riziko těchto příhod se zdá být vyšší při vysokých dávkách, vysokých plasmatických koncentracích, u predisponovaných pacientů nebo při parenterálním podání, zejména při intravenózním podání.

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter se nesmí podávat intravenózně.

U pacientů s bradykardií, onemocněním srdce, s prodloužením QTc v rodinné anamnéze nebo s těžkou expozicí alkoholu v anamnéze se doporučuje opatrnost. Opatrnost se rovněž vyžaduje u pacientů s potenciálně vysokými plasmatickými koncentracemi (viz bod 4.4, Pomalí metabolizéři CYP2D6).

Před léčbou se doporučuje výchozí EKG. Během léčby musí být u všech pacientů vyhodnocena potřeba EKG sledujícího prodloužení intervalu QTc a komorové arytmie. Během léčby se doporučuje snížení dávky, pokud se QTc prodlouží, nicméně pokud QTc překročí 500 ms, musí se haloperidol vysadit.

Riziko komorových arytmií zvyšují poruchy elektrolytů, jako je hypokalemie a hypomagnesemie, které se musí před zahájením léčby haloperidolem upravit. Proto se doporučuje výchozí a pravidelné sledování elektrolytů.

Rovněž byla hlášena tachykardie a hypotenze (včetně ortostatické hypotenze) (viz bod 4.8). Pokud se haloperidol podává pacientům vykazujícím hypotenzi nebo ortostatickou hypotenzi, doporučuje se opatrnost.

Cerebrovaskulární příhody

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u populace s demencí bylo u některých atypických antipsychotik přibližně 3násobně zvýšeno riziko cerebrovaskulárních nežádoucích příhod. Observační studie porovnávající výskyt iktu u starších pacientů vystavených působení jakéhokoli antipsychotika s výskytem iktu u starších pacientů žádnému takovému léčivému přípravku nevystavených zjistily vyšší míru výskytu iktu u exponovaných pacientů. Tento vzestup může být vyšší u všech butyrofenonů včetně haloperidolu. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani u jiných populací pacientů. Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter se musí u pacientů s rizikovými faktory pro iktus používat opatrně.

Neuroleptický maligní syndrom

Haloperidol je spojován s neuroleptickým maligním syndromem: což je vzácná idiosynkratická odpověď vyznačující se hypertermií, generalizovanou svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, narušeným vědomím a zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy. Častým časným projevem tohoto syndromu je hypertermie. Antipsychotickou léčbu je nutno ihned vysadit a musí se zavést vhodná podpůrná léčba a pečlivé sledování.

Tardivní dyskineze

U některých dlouhodobě léčených pacientů nebo po vysazení léčivého přípravku se mohou objevit tardivní dyskineze. Tento syndrom se vyznačuje hlavně rytmickými mimovolnými pohyby jazyka, obličeje, úst nebo čelisti. U některých pacientů mohou být tyto projevy trvalé. Syndrom může být maskován při znovuzavedení léčby, při zvýšení dávky nebo při přechodu na jiné antipsychotikum. Pokud se známky a příznaky tardivní dyskineze objeví, musí se zvážit vysazení všech antipsychotik, včetně přípravku Haloperidol Decanoat-Richter.

Extrapyramidové symptomy

Mohou se objevit extrapyramidové symptomy (např. třes, rigidita, hypersalivace, bradykineze, akatizie, akutní dystonie). Podávání haloperidolu je spojováno s rozvojem akatizie, která se vyznačuje subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou pohybu, často doprovázené neschopností klidně sedět či stát. To je nejpravděpodobnější během prvních několika týdnů léčby. U pacientů, které tyto symptomy postihnou, může být zvyšování dávky škodlivé.

Akutní dystonie se může objevit během prvních několika dní léčby haloperidolem, nicméně byl hlášen pozdější nástup i nástup po zvýšení dávek. Dystonické symptomy mohou zahrnovat tortikolis, obličejové grimasy, trismus, vyplazování jazyka a abnormální pohyby očí, včetně okulogyrické krize, výčet tím však není omezen. Muži a mladší věkové skupiny jsou těmito nežádoucími účinky ohroženi více. Akutní dystonie vyžaduje vysazení léčivého přípravku.

Ke zvládnutí extrapyramidových symptomů lze podle potřeby předepsat antiparkinsonika anticholinergního typu, nicméně se nedoporučuje je předepisovat rutinně jako preventivní opatření. Pokud je současná léčba antiparkinsoniky potřebná, může být nutné v ní pokračovat i po vysazení přípravku Haloperidol Decanoat-Richter, pokud je jejich vylučování rychlejší než vylučování haloperidolu, aby se zamezilo rozvoji nebo zhoršení extrapyramidových symptomů. Pokud se současně s přípravkem Haloperidol Decanoat-Richter podávají anticholinergní léčivé přípravky, včetně antiparkinsonik, je nutno mít na paměti možné zvýšení nitroočního tlaku.

Epileptické záchvaty/konvulze

Bylo hlášeno, že haloperidol může spustit epileptické záchvaty. U pacientů trpících epilepsií a u pacientů se stavy predisponujícími k záchvatům křečí (např. alkoholová abstinence a poškození mozku) se doporučuje opatrnost.

Poruchy jater a žlučových cest

Jelikož se haloperidol metabolizuje v játrech, doporučuje se u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávky a opatrnost (viz body 4.2 a 5.2). Byly hlášeny ojedinělé případy abnormalit jaterních funkcí nebo hepatitidy, nejčastěji cholestatické (viz bod 4.8).

Poruchy endokrinního systému

Thyroxin může zvýšit toxicitu haloperidolu. Antipsychotická léčba se u pacientů s hypertyreózou smí používat pouze opatrně a vždy musí být doprovázena léčbou k dosažení eutyreoidního stavu.

Hormonální účinky antipsychotik zahrnují hyperprolaktinemii, která může vyvolat galaktoreu, gynekomastii a oligomenoreu nebo amenoreu (viz bod 4.8). Studie na tkáňových kulturách naznačují, že buněčný růst v nádorech prsu u člověka může být prolaktinem stimulován. I když žádná jasná souvislost s podáváním antipsychotik a nádorů prsu u člověka nebyla v klinických a epidemiologických studiích prokázána, u pacientů s relevantní anamnézou se doporučuje opatrnost. Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter se musí u pacientů se stávající hyperprolaktinemií a u pacientů s možnými prolaktin-dependentními nádory používat opatrně (viz bod 5.3).

U haloperidolu byla hlášena hypoglykémie a syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (viz bod 4.8).

Žilní tromboembolismus

U antipsychotik byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby přípravkem Haloperidol Decanoat-Richter tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Zahájení léčby

Pacienti, u kterých se zvažuje léčba přípravkem Haloperidol Decanoat-Richter, musí být napřed léčeni perorálním haloperidolem, aby se snížila pravděpodobnost neočekávané nežádoucí citlivosti na haloperidol.

Pacienti s depresí

U pacientů, u kterých je deprese převažující, se doporučuje, aby se přípravek Haloperidol Decanoat-Richter nepoužíval samotný. Při léčbě těchto stavů, kdy se vyskytuje deprese spolu s psychózou, jej lze kombinovat s antidepresivy (viz bod 4.5).

Pomalí metabolizátoři na CYP2D6

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter se musí podávat s opatrností u pacientů, kteří jsou známí jako pomalí metabolizátoři cytochromu P450 (CYP) 2D6, jimž se současně podává inhibitor CYP3A4.

Pomocné látky přípravku Haloperidol Decanoat-Richter

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter obsahuje benzylalkohol (15 mg/ml). Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter obsahuje sezamový olej. Vzácně může způsobit těžké alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Kardiovaskulární účinky

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter je kontraindikován v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.3). Příklady zahrnují:

- antiarytmika třídy IA (např. disopyramid, chinidin).
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol).
- některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram).
- některá antibiotika (např. azithromycin, klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, telithromycin).
- některá antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- některá antimykotika (např. pentamidin).
- některá antimalarika (např. halofantrin).
- některé gastrointestinální léčivé přípravky (např. dolasetron).
- některé léčivé přípravky používané k léčbě rakoviny (např. toremifen, vandetanib).
- některé další léčivé přípravky (např. bepridil, methadon).

Tento výčet není vyčerpávající.

Při používání přípravku Haloperidol Decanoat-Richter v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají nerovnováhu elektrolytů, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou plasmatické koncentrace haloperidolu zvyšovat

Haloperidol se metabolizuje několika cestami (viz bod 5.2). Hlavními cestami jsou glukuronidace a redukce ketonové skupiny. Rovněž se účastní enzymový systém cytochromu P450, zejména CYP3A4 a, menší

měrou, CYP2D6. Inhibice těchto metabolických cest dalším léčivým přípravkem nebo snížení enzymové aktivity CYP2D6 může vést ke zvýšeným koncentracím haloperidolu. Vliv inhibice CYP3A4 a snížené enzymatické aktivity CYP2D6 může být aditivní (viz bod 5.2). Na základě omezených a někdy protichůdných informací se potenciální zvýšení plasmatických koncentrací haloperidolu při současném podávání inhibitoru CYP3A4 a/nebo CYP2D6 může pohybovat v rozmezí 20 až 40 %, i když v některých případech byla hlášena zvýšení až o 100 %. Příklady léčivých přípravků, které mohou zvyšovat plasmatické koncentrace haloperidolu (na základě klinických zkušeností nebo mechanismu lékové interakce), zahrnují:

- inhibitory CYP3A4 – alprazolam, fluvoxamin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sachinavir, verapamil, vorikonazol.
- inhibitory CYP2D6 – bupropion, chlorpromazin, duloxetin, paroxetin, promethazin, sertralin, venlafaxin.
- kombinované inhibitory CYP3A4 a CYP2D6: fluoxetin, ritonavir.
- nejistý mechanismus – buspiron.

Tento výčet není vyčerpávající.

Zvýšené plasmatické koncentrace haloperidolu mohou vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, včetně prodloužení QTc (viz bod 4.4). Prodloužení QTc byla pozorována, pokud se haloperidol podával v kombinaci s metabolickými inhibitory ketokonazolem (400 mg/den) a paroxetinem (20 mg/den).

Doporučuje se, aby pacienti, kteří užívají haloperidol současně s takovými léčivými přípravky, byli sledováni s ohledem na známky a příznaky zvýšených nebo prodloužených farmakologických účinků haloperidolu, přičemž dávka přípravku Haloperidol Decanoat-Richter se musí snížit, pokud se to má za nezbytné.

Léčivé přípravky, které mohou plasmatické koncentrace haloperidolu snižovat

Současné podávání haloperidolu se silnými induktory enzymu CYP3A4 může postupně snižovat plasmatické koncentrace haloperidolu do té míry, že může dojít ke snížení účinnosti. Příklady zahrnují:

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

Tento výčet není vyčerpávající.

Enzymovou indukci lze pozorovat po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce se obecně pozoruje asi za 2 týdny a po ukončení léčby přípravkem může přetrvávat stejnou dobu. Během kombinované léčby s induktory CYP3A4 se doporučuje, aby byli pacienti sledováni a aby se dávka přípravku Haloperidol Decanoat-Richter zvýšila, pokud se to má za nezbytné. Po vysazení induktoru CYP3A4 se mohou koncentrace haloperidolu postupně zvyšovat, a proto může být nezbytné dávku přípravku Haloperidol Decanoat-Richter snížit.

Je známo, že natrium-valproát inhibuje glukuronidaci, nicméně na plasmatické koncentrace haloperidolu nemá vliv.

Vliv haloperidolu na jiné léčivé přípravky

Haloperidol může zesilovat útlum CNS navozený alkoholem nebo léčivými přípravky tlumícími CNS, včetně hypnotik, sedativ a silných analgetik. Rovněž byly hlášeny zesílené účinky na CNS při kombinaci s methyldopou.

Haloperidol může antagonistovat působení adrenalinu a jiných sympatomimetických léčivých přípravků (např. stimulancií, jako jsou amfetaminy) a zvrátit snižující účinky adrenergních blokátorů na krevní tlak, jako je guanetidin.

Haloperidol může antagonistovat účinky levodopy a dalších dopaminových agonistů.

Haloperidol je inhibitorem CYP2D6. Haloperidol inhibuje metabolismus tricyklických antidepresiv (např. imipraminu, desimipraminu), čímž zvyšuje plasmatické koncentrace těchto léčivých přípravků.

Jiné formy interakce

Ve vzácných případech byly během současného užívání lithia a haloperidolu hlášeny následující symptomy: encefalopatie, extrapyramidové symptomy, tardivní dyskineze, neuroleptický maligní syndrom, akutní mozkový syndrom a kóma. Většina těchto symptomů byla reverzibilní. Zda jde o zvláštní klinickou jednotku, zůstává nejasné.

Nicméně se doporučuje, aby se u pacientů léčených současně lithiem a přípravkem Haloperidol Decanoat-Richter léčba ihned ukončila, pokud se takové příznaky objeví.

Byla hlášena antagonizace účinků antikoagulantů fenindionu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Středně velký soubor údajů od těhotných žen (údaje z více než 400 těhotenství) malformační nebo fetální/neonatální toxicitu haloperidolu nenaznačuje. Existují však ojedinělé kazuistiky vrozených vad po fetální expozici haloperidolu, nejčastěji v kombinaci s dalšími léčivými přípravky. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je lepší se používání přípravku Haloperidol Decanoat-Richter v těhotenství vyhnout.

Novorozenci vystavení antipsychotikům (včetně haloperidolu) v průběhu třetího trimestru těhotenství jsou ohroženi nežádoucími účinky, včetně extrapyramidových a/nebo abstinenčních příznaků, které se mohou lišit co do intenzity a trvání po porodu. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, třesu, somnolence, dechové tísně nebo poruchy příjmu potravy. Proto se doporučuje, aby byli novorozenci pečlivě sledováni.

Kojení

Haloperidol se vylučuje do lidského mléka. Malá množství haloperidolu byla detekována v plasmě a moči kojených novorozenců matek léčených haloperidolem. O účincích haloperidolu na kojence nejsou dostatečné informace. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit léčbu přípravkem Haloperidol Decanoat-Richter, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Haloperidol zvyšuje hladiny prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačovat hypothalamický GnRH, což vede ke snížené sekreci gonadotropinu z hypofýzy. To může inhibovat reprodukční funkce zhoršením tvorby steroidů v gonádách jak u pacientek, tak u pacientů (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Haloperidol Decanoat-Richter má mírný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Může se objevit jistý stupeň sedace nebo snížení pozornosti, zejména při vyšších dávkách a na začátku léčby, přičemž tyto účinky mohou být potencovány alkoholem. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni, že během léčby nemají řídit ani obsluhovat stroje, dokud nebude známa jejich citlivost.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost haloperidol-dekanoátu byla hodnocena u 410 pacientů, kteří se účastnili 3 komparačních studií (1 porovnávací haloperidol-dekanoát versus flufenazin a 2 porovnávací dekanoátovou formu s perorálním haloperidolem), 9 otevřených studií a 1 studie odpovědi na dávku.

Na základě souhrnných bezpečnostních údajů z těchto klinických studií byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky: extrapyramidová porucha (14 %), třes (8 %), parkinsonismus (7 %), svalová rigidita (6 %) a somnolence (5 %).

Bezpečnost haloperidolu byla hodnocena u 284 pacientů léčených haloperidolem, kteří se účastnili 3 placebem kontrolovaných klinických studií a u 1295 pacientů léčených haloperidolem, kteří se účastnili 16 dvojité zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studií.

Tabulka 3 uvádí následující nežádoucí účinky:

- hlášené v klinických studiích s haloperidol-dekanoátem.
- hlášené v klinických studiích s haloperidolem (nedekanoátové formy) a související s aktivní částí molekuly.
- z poregistračních zkušeností s haloperidol-dekanoátem a haloperidolem.

Četnosti nežádoucích účinků jsou založeny na (nebo odhadnuty z) klinických hodnocení nebo epidemiologických studií haloperidol-dekanoátu, a jsou klasifikovány pomocí následující konvence:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Velmi vzácné: $< 1/10\ 000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a v každé kategorii četností podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					Pancytopenie Agranulocytóza Trombocytopenie Neutropenie
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce Hypersenzitivita
Endokrinní poruchy					Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu Hyperprolaktinémie
Poruchy metabolismu a výživy					Hypoglykémie
Psychiatrické poruchy		Deprese Insomnie			Psychotická porucha Agitovanost Stav zmatenosti Ztráta libida Snížené libido Neklid
Poruchy nervového	Extrapyramidová	Akatizie Parkinsonism	Akineze Dyskineze		Neuroleptický maligní syndrom

systému	porucha	us Maskovitý obličej Třes Somnolence Sedace	Dystonie Fenomén ozubeného kola Hypertonie Bolest hlavy		Tardivní dyskineze Konvulze Bradykineze Hyperkineze Hypokineze Závrať Mimovolní svalové kontrakce Motorická dysfunkce Nystagmus
Poruchy oka			Okulogyric- ká krize Rozmazané vidění Poruchy vidění		
Srdeční poruchy			Tachykardie		Fibrilace komor Torsade de pointes Komorová tachykardie Extrasystoly
Cévní poruchy					Hypotenze Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					Laryngální edém Bronchospasmus Laryngospasmus Dušnost
Gastrointesti- nální poruchy		Zácpa Sucho v ústech Hypersekre- ce slin			Zvracení Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest					Akutní selhání jater Hepatitida Cholestáza Žloutenka Abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Angioedém Exfoliativní dermatitida Leukocytoklas- tická vaskulitida Fotosenzitivní reakce Kopřivka Pruritus Vyrážka Hyperhidróza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová rigidita			Rhabdomyolýza Tortikolis Trismus Svalové spasmy Svalové záškuby Muskuloskeletální ztuhlost
Poruchy ledvin a močových cest					Retence moči
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					Novorozenecký abstinenční syndrom (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Sexuální dysfunkce			Priapismus Amenorea Galaktorea Dysmenorea Menoragie Erektilní dysfunkce Gynekomastie Menstruační porucha Bolest prsů Nepříjemné pocity v prsech
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce			Náhlé úmrtí Otok obličeje Edém Hypertermie Hypotermie Porucha chůze Absces v místě injekce
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti			Prodloužení QT na EKG Snížení tělesné hmotnosti

U haloperidolu bylo hlášeno prodloužení QT na elektrokardiogramu, komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie), torsade de pointes a náhlé úmrtí.

Skupinové účinky antipsychotik

U antipsychotik byla hlášena srdeční zástava.

Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky. Četnost není známa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Jelikož předávkování je u parenterálních léčiv méně pravděpodobné než u léčiv perorálních, jsou následující podrobnosti založeny na perorálním haloperidolu, přičemž se rovněž bere v úvahu prodloužené trvání účinnů přípravku Haloperidol Decanoat-Richter.

Symptomy a příznaky

Projevy předávkování haloperidolem spočívají v zesílení známých farmakologických účinků a nežádoucích účinků. Nejvýraznějšími příznaky jsou silné extrapyramidové reakce, hypotenze a sedace. Extrapyramidová reakce se projevuje svalovou rigiditou a generalizovaným nebo lokalizovaným třesem. Rovněž je možná spíše hypertenze než hypotenze.

V extrémních případech by pacient mohl být komatózní s respirační depresí a hypotenzí, která by mohla být dostatečně silná k navození šokového stavu. Musí se mít na paměti riziko komorových arytmií, případně spojených s prodloužením QTc.

Léčba

Specifické antidotum neexistuje. Léčba je podpůrná. Dialýza se při léčbě předávkování nedoporučuje, protože odstraňuje pouze malá množství haloperidolu (viz bod 5.2).

U komatózních pacientů je nutno zachovat průchodné dýchací cesty použitím orofaryngeální trubice nebo endotracheální trubice. Útlum dechu může vyžadovat umělou ventilaci.

Doporučuje se sledovat EKG a životní projevy, přičemž v monitorování se má pokračovat do normalizace EKG. Doporučuje se léčba těžkých arytmií vhodnými antiarytmickými opatřeními.

Hypotenzi a oběhový kolaps lze zvrátit použitím intravenózních tekutin, plasmy nebo koncentrovaného albuminu a vasopresorických látek, jako je dopamin nebo noradrenalin. Adrenalin se používat nesmí, protože by mohl za přítomnosti haloperidolu vyvolat silnou hypotenzi.

Při těžkých extrapyramidových reakcích se doporučuje podávat antiparkinsonikum, podávání musí trvat několik týdnů. Antiparkinsonikum se musí vysazovat velmi opatrně, protože se mohou objevit extrapyramidové poruchy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika; antipsychotika, deriváty butyrofenonu

ATC kód: N05AD01.

Mechanismus účinku

Haloperidol-dekanoát je esterem haloperidolu a kyseliny dekanové a jako takový je depotním antipsychotikem patřícím do skupiny butyrofenonů. Po intramuskulární injekci se haloperidol-dekanoát postupně uvolňuje ze svalové tkáně a pomalu se hydrolyzuje na volný haloperidol, který vstupuje do systémového oběhu.

Haloperidol je silným centrálním antagonistou dopaminových receptorů typu 2 a v doporučených dávkách má nízkou alfa-1 antiadrenergní aktivitu a nemá žádnou antihistaminergní ani anticholinergní aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Haloperidol potlačuje bludy a halucinace jako přímý důsledek blokování dopaminergního přenosu signálu v mezolimbické cestě. Centrální účinky blokování dopaminu se projevují na bazálních gangliích (nigrostriatální svazky). Haloperidol vyvolává účinnou psychomotorickou sedaci, což vysvětluje příznivé účinky na mánii a další syndromy agitovanosti.

Podkladem nežádoucích extrapyramidových motorických účinků (dystonie, akatázie a parkinsonismus) je pravděpodobně aktivita na bazálních gangliích.

Antidopaminergní účinky haloperidolu na laktotropní buňky v přední části hypofýzy vysvětlují hyperprolaktinémii v důsledku inhibice dopaminem zprostředkované tonické inhibice sekrece prolaktinu.

Klinické studie

V klinických studiích bylo většinou hlášeno, že pacienti před přechodem na haloperidol-dekanoát dostávali perorální haloperidol. O pacienty, kteří byli předtím perorálně léčeni jiným antipsychotikem, šlo jen příležitostně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Podání haloperidol-dekanoátu jako depotní intramuskulární injekce vede k pomalému a prodlouženému uvolňování volného haloperidolu. Plasmatické hladiny stoupají postupně, přičemž obvykle dosahují maxima 3 až 9 dní po podání injekce.

Rovnovážných plasmatických hladin se u pacientů, kteří injekce dostávají jednou měsíčně, dosáhne za 2 až 4 měsíce.

Distribuce

Střední hodnota vazby haloperidolu na plasmatické proteiny u dospělých je přibližně 88 až 92 %. Existuje velká interindividuální variabilita vazby na plasmatické proteiny. Haloperidol se rychle distribuuje do různých tkání a orgánů, jak ukazuje velký distribuční objem (střední hodnoty 8 až 21 l/kg po intravenózním podání). Haloperidol snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou. Rovněž prostupuje placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

Biotransformace

Haloperidol se extenzivně metabolizuje v játrech. Hlavní metabolické cesty haloperidolu u člověka zahrnují glukuronidaci, redukci ketonové skupiny, oxidační N-dealkylaci a tvorbu pyridinových metabolitů. Má se za to, že metabolity haloperidolu k jeho aktivitě významně nepřispívají; nicméně redukční cesta představuje přibližně 23 % biotransformace, přičemž zpětnou konverzi redukovaného metabolitu haloperidolu na haloperidol nelze zcela vyloučit. Metabolismu haloperidolu se účastní enzymy CYP3A4 a CYP2D6 patřící do cytochromu P450. Metabolismus haloperidolu může být inhibicí nebo indukci CYP3A4 nebo inhibicí CYP2D6 ovlivněn. Snížená aktivita enzymu CYP2D6 může vést ke zvýšeným koncentracím haloperidolu.

Eliminace

Terminální eliminační poločas haloperidolu po intramuskulární injekci haloperidol-dekanoátu je v průměru 3 týdny. Tento poločas je delší než u nedekanoátových forem, u kterých je terminální eliminační poločas v průměru 24 hodin po perorálním podání a 21 hodin po podání intramuskulárním.

Zdánlivá clearance haloperidolu po extravaskulárním podání se pohybuje od 0,9 do 1,5 l/h/kg, přičemž u pomalých metabolizátorů CYP2D6 je snížena. Snížená aktivita enzymu CYP2D6 může vést ke zvýšeným koncentracím haloperidolu. Interindividuální variabilita (koeficient variance, %) clearance haloperidolu byla v populační farmakokinetické analýze u pacientů se schizofrenií odhadnuta na 44 %. Po intravenózním podání haloperidolu se 21 % dávky vyloučilo do stolice a 33 % do moči. V nezměněné formě se do moči vylučují méně než 3 % dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika haloperidolu po intramuskulární injekci haoperidol-dekanoátu je na závislá na dávce. Vztah mezi dávkou a plasmatickými hladinami haloperidolu je u dávek do 450 mg přibližně lineární.

Zvláštní populace

Starší osoby

Plasmatické koncentrace haloperidolu u starších pacientů byly vyšší než u mladších dospělých, kterým se podávala stejná dávka. Výsledky malých klinických studií naznačují u starších pacientů nižší clearance a delší eliminační poločas. Tyto výsledky jsou v rámci pozorované variability farmakokinetiky haloperidolu. U starších pacientů se doporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Asi jedna třetina dávky haloperidolu se vylučuje do moči, převážně jako metabolity. V nezměněné formě se močí vyloučí méně než 3 % podaného haloperidolu. Má se za to, že metabolity haloperidolu k jeho aktivitě významně nepřispívají, i když zpětnou konverzi redukováného metabolitu haloperidolu na haloperidol nelze zcela vyloučit. Ačkoliv se předpokládá, že porucha renálních funkcí nemá na eliminaci haloperidolu klinicky relevantní vliv, u pacientů s poruchou funkce ledvin, zvláště s těžkou poruchou funkce ledvin, se v důsledku dlouhého biologického poločasu haloperidolu a jeho redukováného metabolitu a v důsledku možnosti akumulace doporučuje opatrnost (viz bod 4.2).

Kvůli vysokému distribučnímu objemu haloperidolu a jeho silné vazbě na proteiny se pouze velmi malé množství odstraní dialýzou.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Porucha funkce jater však může mít na farmakokinetiku haloperidolu významný vliv, protože ten je v játrech rozsáhle metabolizován. Proto se u pacientů s poruchou funkce jater doporučuje úprava dávky a opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Terapeutické koncentrace

Na základě údajů publikovaných z mnoha klinických studií se terapeutické odpovědi u většiny pacientů s akutní nebo chronickou schizofrenií dosáhne při plasmatických koncentracích 1 až 10 ng/ml. Část pacientů může v důsledku velké interindividuální variability farmakokinetiky haloperidolu vyžadovat koncentrace vyšší.

U pacientů s první epizodou schizofrenie léčených krátkodobě působícími formami haloperidolu lze terapeutické odpovědi dosáhnout při nízkých koncentracích 0,6 až 3,2 ng/ml, jak bylo odhadnuto na základě měření obsazenosti D₂ receptoru a za předpokladu, že je k dosažení terapeutické odpovědi a omezení extrapyramidových symptomů nejvhodnější úroveň obsazenosti D₂ receptorů 60 až 80 %. V průměru by se koncentrací v tomto rozmezí mělo dosáhnout pomocí dávek 1 až 4 mg denně.

Kvůli velké interindividuální variabilitě farmakokinetiky haloperidolu a vztahu mezi koncentrací a účinkem se doporučuje upravit individuální dávky haloperidol-dekanoátu na základě pacientovy odpovědi. Přitom se musí vzít v úvahu doba po změně dávky k dosažení nových rovnovážných koncentrací v plasmě a další čas k dosažení terapeutické odpovědi. V individuálních případech lze zvážit měření koncentrací haloperidolu v krvi.

Kardiovaskulární účinky

Riziko prodloužení QTc se zvyšuje s dávkou haloperidolu a s plasmatickými koncentracemi haloperidolu.

Extrapyramidové symptomy

Extrapyramidové symptomy se mohou objevit i v terapeutickém rozmezí, i když četnost je obvykle vyšší při dávkách vedoucích k vyšším než terapeutickým koncentracím.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity při opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U hlodavců vedlo podávání haloperidolu ke snížené fertilitě, omezené teratogenitě a toxickým účinkům na embryo.

Ve studii kancerogenity haloperidolu byla u myších samic pozorována na dávce závislá zvýšení počtu adenomů hypofýzy a karcinomů mammy. Tyto nádory mohou být způsobeny dlouhodobou antagonizací dopaminu na receptorech D₂ a hyperprolaktinemií. Relevance těchto zjištění nádorů u hlodavců ohledně rizika u člověka není známa.

V několika publikovaných studiích bylo prokázáno, že haloperidol *in vitro* v srdci blokuje kanál hERG. V řadě *in vivo* studií vyvolávalo v některých zvířecích modelech intravenózní podávání haloperidolu v dávkách kolem 0,3 mg/kg, které vedly k plasmatickým hladinám C_{max} nejméně 7- až 14krát vyšším, než jsou terapeutické plasmatické koncentrace 1 až 10 ng/ml, které byly v klinických studiích účinné u většiny pacientů, výrazné prodloužení QTc. Tyto intravenózní dávky, které prodlužovaly QTc, nevyvolávaly arytmie. V některých studiích na zvířatech vyvolávaly vyšší intravenózní dávky haloperidolu 1 mg/kg nebo více při plasmatických hladinách C_{max} nejméně 38- až 137krát vyšších, než jsou terapeutické plasmatické koncentrace, které byly v klinických studiích účinné u většiny pacientů, prodloužení QTc a/nebo komorové arytmie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol
Sezamový olej pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Léčivá látka se může při nižších teplotách v roztoku vysrážet. Sraženinu lze odstranit ohřátím ampulky v dlani před aplikací. Aplikovat lze pouze čirý roztok.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPC ampulka z hnědého skla s bílým bodem v místě zlomu o objemu 1 ml
5 ampulek po 1 ml je baleno v papírové krabičce

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

68/054/88-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 1988

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 4. 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 1. 2018