

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HALOPERIDOL-RICHTER 2 mg/ml perorální kapky, roztok

HALOPERIDOL-RICHTER 1,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Perorální kapky: Haloperidolum 20 mg v 10 ml roztoku (2 mg/1 ml, odpovídá 20 kapkám).

Tablety: Jedna tableta obsahuje haloperidolum 1,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Perorální kapky: propylparaben 0,5 mg, methylparaben 5,0 mg v 10 ml.

Tablety: monohydrát laktosy 157 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky: čirý, bezbarvý roztok.

Tablety: bílé až téměř bílé, ploché, kulaté tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením | | | na jedné straně, průměr tablet 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí pacienti ve věku 18 let a starší

- Léčba schizofrenie a schizoafektivní poruchy.
- Akutní léčba deliria při selhání nefarmakologických způsobů léčby.
- Léčba středně těžkých až těžkých manických epizod spojených s bipolární poruchou typu I.
- Léčba akutní psychomotorické agitovanosti spojené s psychotickou poruchou nebo s manickými epizodami bipolární poruchy typu I.
- Léčba přetrvávající agresivity a psychotických symptomů u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí a cévní demencí při selhání nefarmakologických způsobů léčby a při riziku sebepoškození nebo poškozování druhých.
- Léčba tikových poruch, včetně Touretteova syndromu, u pacientů s těžkou poruchou při selhání edukačních, psychologických a jiných farmakologických způsobů léčby.
- Léčba lehké až středně těžké chorey při Huntingtonově chorobě, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány.

Pediatrickí pacienti

Léčba:

- Schizofrenie u dospívajících ve věku 13 až 17 let, pokud jiné farmakologické léčby selhaly nebo nejsou tolerovány.
- Přetrvávající těžká agresivita u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let s autismem nebo rozsáhlými vývojovými poruchami, pokud jiné způsoby léčby selhaly nebo nejsou tolerovány.
- Tikové poruchy, včetně Touretteova syndromu, u dětí a dospívajících ve věku 10 až 17 let s těžkou poruchou potě, co selhaly edukační, psychologické a jiné farmakologické způsoby léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučuje se nízká zahajovací dávka, kterou lze následně upravit podle pacientovy odpovědi. Pacienty je vždy nutno udržovat na minimální účinné dávce (viz bod 5.2).

Doporučené dávky přípravku HALOPERIDOL-RICHTER perorální kapky, roztok a jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: doporučené dávky haloperidolu u dospělých ve věku 18 let a starších

<p>Léčba schizofrenie a schizoafektivní poruchy</p> <ul style="list-style-type: none">- 2 až 10 mg/den perorálně, jako jedná dávka nebo ve 2 dílčích dávkách. Pacienti s první epizodou schizofrenie obecně odpovídají na 2 až 4 mg/den, zatímco pacienti se schizofrenií s více epizodami mohou potřebovat dávky až 10 mg /den.- Úpravy dávkování lze provádět vždy po 1 až 7 dnech.- U dávek přesahujících 10 mg/den nebyla u většiny pacientů prokázána vyšší účinnost oproti dávkám nižším, ale vyšší dávky mohou vest k vyšší incidence extrapyramidových symptomů. Při zvažování dávek přesahujících 10 mg/den se doporučuje vyhodnotit individuální poměr rizik a přínosů.- Maximální dávka je 20 mg/den, protože při vyšších dávkách obavy o bezpečnost převažují nad klinickými přínosy léčby.
<p>Akutní léčba deliria při selhání nefarmakologických způsobů léčby</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 až 10 mg/den perorálně, jako jedná dávka nebo ve 2 až 3 dílčích dávkách.- Doporučuje se léčbu zahájit nejnižší možnou dávkou, a pokud agitovanost přetrvává, upravovat ve 2- až 4hodinových intervalech do maximální dávky 10 mg/den.
<p>Léčba středně těžkých až těžkých manických epizod spojených s bipolární poruchou typu I</p> <ul style="list-style-type: none">- 2 až 10 mg/den perorálně, jako jedná dávka nebo ve 2 dílčích dávkách.- Úpravy dávkování lze provádět vždy po 1 až 3 dnech.- U dávek přesahujících 10 mg/den nebyla u většiny pacientů prokázána vyšší účinnost oproti dávkám nižším, ale vyšší dávky mohou vest k vyšší incidence extrapyramidových symptomů. Při zvažování dávek přesahujících 10 mg/den se doporučuje vyhodnotit individuální poměr rizik a přínosů.

<ul style="list-style-type: none"> - Maximální dávka je 15 mg/den, protože při vyšších dávkách obavy o bezpečnost převažují nad klinickými přínosy léčby. - Další podávání přípravku HALOPERIDOL-RICHTER se doporučuje vyhodnotit v časných fázích léčby (viz bod 4.4).
<p>Léčba akutní psychomotorické agitovanosti spojené s psychotickou poruchou nebo s manickými epizodami bipolární poruchy typu I</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 až 10 mg perorálně, opakovaně po 12 hodinách v případě potřeby do maximální dávky 20 mg/den. - Další podávání přípravku HALOPERIDOL-RICHTER se doporučuje vyhodnotit v časných fázích léčby (viz bod 4.4). - Při přechodu z intramuskulárních injekcí haloperidolu se doporučuje zahájit perorální podávání přípravku HALOPERIDOL-RICHTER na počátečním převodním poměru 1:1, následovaném úpravou dávkování podle klinické odpovědi.
<p>Léčba přetrvávající agresivity a psychotických symptomů u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí a cévní demencí při selhání nefarmakologických způsobů léčby a při riziku sebepoškození nebo poškození druhých</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 až 5 mg/den perorálně, jako jedna dávka nebo ve 2 dílčích dávkách. - Úpravy dávkování lze provádět vždy po 1 až 3 dnech. - Potřeba pokračování v léčbě musí být do 6 týdnů znovu vyhodnocena.
<p>Léčba tikových poruch, včetně Touretteova syndromu, u pacientů s těžkou poruchou při selhání edukačních, psychologických a jiných farmakologických způsobů léčby</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 až 5 mg/den perorálně, jako jedna dávka nebo ve 2 dílčích dávkách. - Úpravy dávkování lze provádět vždy po 1 až 7 dnech. <p>Potřeba pokračování v léčbě musí být znovu vyhodnocena každých 6 až 12 měsíců.</p>
<p>Léčba lehké až středně těžké chorey při Huntingtonově chorobě, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 až 10 mg/den perorálně, jako jedná dávka nebo ve 2 dílčích dávkách. - Úpravy dávkování lze provádět vždy po 1 až 3 dnech.

Přípravek HALOPERIDOL-RICHTER perorální kapky, roztok se doporučuje k podávání jednotlivých dávek nižších než 1 mg, jichž nelze dosáhnout pomocí přípravku HALOPERIDOL-RICHTER tablety.

Přípravek HALOPERIDOL-RICHTER 2 mg/ml perorální kapky, roztok v kapací nádobce je určen k podávání jednotlivých dávek do 2 mg haloperidolu (odpovídá 20 kapkám).

Počet kapek nebo množství (ml) potřebné k dosažení dané jednotlivé dávky pomocí přípravku HALOPERIDOL-RICHTER 2 mg/ml perorální kapky, roztok jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Převodní tabulka pro přípravek HALOPERIDOL-RICHTER 2 mg/ml perorální kapky, roztok

mg haloperidolu	Počet kapek přípravku HALOPERIDOL-RICHTER 2 mg/ml perorální kapky, roztok
0,1 mg	1 kapka
0,2 mg	2 kapky
0,3 mg	3 kapky
0,4 mg	4 kapky
0,5 mg	5 kapek
1 mg	10 kapek
2 mg	20 kapek

Vysazení léčby

Doporučuje se postupné vysazování haloperidolu (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud pacient dávku vynechá, doporučuje se, aby další dávku užil v obvyklou dobu a aby dávku nezdvojnásobil.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů se doporučují následující počáteční dávky haloperidolu:

- Léčba přetrvávající agresivity a psychotických symptomů u pacientů se středně těžkou až těžkou Alzheimerovou demencí a cévní demencí při selhání nefarmakologických způsobů léčby a při riziku sebepoškození nebo poškození druhých – 0,5 mg/den.
- Všechny ostatní indikace – polovina nejnižší dávky pro dospělé.

Dávka haloperidolu může být upravena podle pacientovy odpovědi. U starších pacientů se doporučuje opatrná a postupná vzestupná titrace.

Maximální dávka u starších pacientů je 5 mg/den.

Dávky vyšší než 5 mg/den se doporučují pouze u pacientů, kteří tolerovali vyšší dávky, a po opětovném posouzení individuálních poměrů přínosů a rizik.

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

Doporučené dávky přípravku HALOPERIDOL-RICHTER perorální kapky, roztok a jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3:

doporučené dávky haloperidolu u pediatrické populace

<p>Léčba schizofrenie u dospívajících ve věku 13 až 17 let, pokud jiné farmakologické léčby selhaly nebo nejsou tolerovány</p> <ul style="list-style-type: none">- Doporučená dávka je 0,5 až 3 mg/den, podávané perorálně v dílčích dávkách (2- až 3krát denně).- Při zvažování dávek nad 3 mg/den se doporučuje vyhodnotit individuální poměr přínosů a rizik.- Maximální doporučená dávka je 5 mg/den.- Délka léčby se musí vyhodnocovat individuálně.
<p>Léčba přetrvávající, těžké agresivity u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let s autismem nebo rozsáhlými vývojovými poruchami, pokud jiné způsoby léčby selhaly nebo nejsou tolerovány</p> <ul style="list-style-type: none">- Doporučená dávka u dětí ve věku 6 až 11 let je 0,5 až 3 mg/den a 0,5 až 5 mg/den u dospívajících ve věku 12 až 17 let, podávané perorálně v dílčích dávkách (2- až 3krát denně).- Potřeba pokračování v léčbě musí být po 6 týdnech znovu vyhodnocena.
<p>Léčba tikových poruch, včetně Touretteova syndromu, u dětí a dospívajících ve věku 10 až 17 let s těžkou poruchou při selhání edukačních, psychologických a jiných farmakologických způsobů léčby</p> <ul style="list-style-type: none">- Doporučená dávka u dětí a dospívajících ve věku 10 až 17 let je 0,5 až 3 mg/den, podávané perorálně v dílčích dávkách (2- až 3krát denně).- Potřeba pokračování v léčbě musí být znovu vyhodnocena každých 6 až 12 měsíců.

Bezpečnost a účinnost přípravku HALOPERIDOL-RICHTER perorální kapky, roztok a u dětí mladších, než je definováno v indikacích, nebyla stanovena. U dětí mladších než 3 roky nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek HALOPERIDOL-RICHTER perorální kapky, roztok je určen k perorálnímu podání. K usnadnění podání dávky jej lze mísit s vodou, s jinými tekutinami se však mísit nesmí. Naředěný roztok se musí užít ihned.

Přípravek HALOPERIDOL-RICHTER tablety je určen k perorálnímu podání.

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 torsades 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. Není objasněno, do jaké míry lze tuto souvislost přisoudit léčivému přípravku nebo charakteristikám pacienta.

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.

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 metabolizátoři 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-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 mimovolními 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-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 přípravkem HALOPERIDOL-RICHTER, 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 haloperidolu, pokud je jejich vylučování rychlejší než vylučování haloperidolu, aby se zamezilo rozvoji nebo zhoršení extrapyramidových symptomů. Pokud se současně s haloperidolem 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-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-RICHTER tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Odpověď na léčbu a vysazení přípravku

U schizofrenie může být odpověď na antipsychotickou léčbu opožděná.

Při vysazení antipsychotik nemusí být po několik týdnů nebo měsíců návrat symptomů souvisejících se základní chorobou zjevný.

Existují velmi vzácná hlášení akutních abstinenčních příznaků (včetně nauzey, zvracení a insomnie) po náhlém vysazení vysokých dávek antipsychotik. Jako preventivní opatření se doporučuje postupné vysazování.

Pacienti s depresí

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

Přechod z mánie do deprese

Při léčbě manických epizod bipolární poruchy je u pacientů riziko přechodu z mánie do deprese. Sledování pacientů s ohledem na přechod do depresivní epizody s doprovodnými riziky, jako je sebevražedné chování, je důležité, aby bylo možno zasáhnout, pokud k takovému přechodu dojde.

Pomalí metabolizátoři na CYP2D6

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

Pediatrická populace

Dostupné bezpečnostní údaje o pediatrické populaci ukazují na riziko vzniku extrapyramidových symptomů, včetně tardivní dyskineze a sedace. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti jsou omezené.

Pomocné látky

Haloperidol-Richter 2 mg/ml perorální kapky, roztok obsahuje propylparaben a methylparaben. Ty mohou způsobit alergické reakce (mohou být opožděné).

Haloperidol-Richter 1,5 mg tablety obsahuje 157 mg laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Kardiovaskulární účinky

Přípravek HALOPERIDOL-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-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-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 poté může přetrvávat stejnou dobu. Během kombinované léčby s induktory CYP3A4 se doporučuje, aby byli pacienti sledováni a aby se dávka přípravku HALOPERIDOL-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-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. stimulancí, 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, desipraminu), 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 malígní 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-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 užívání přípravku HALOPERIDOL-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-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-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 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.

Na základě souhrnných bezpečnostních údajů z těchto klinických studií byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky: extrapyramidová porucha (34 %), insomnie (19 %), agitovanost (15 %), hyperkineze (13 %), bolest hlavy (12 %), psychotická porucha (9 %), deprese (8 %), zvýšení tělesné

hmotnosti (8 %), třes (8 %), hypertonie (7 %), ortostatická hypotenze (7 %), dystonie (6 %) a somnolence (5 %).

Kromě toho byla bezpečnost haloperidol-dekanoátu 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.

Tabulka 4 uvádí následující nežádoucí účinky:

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

Četnosti nežádoucích účinků jsou založeny na (nebo odhadnuty z) klinických hodnocení nebo epidemiologických studií haloperidolu, 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 4: nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie		Pancytopenie Agranulocytóza Trombocytopenie Neutropenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita		Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy				Hyperprolaktinémie	Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
Poruchy metabolismu a výživy					Hypoglykémie
Psychiatrické poruchy	Agitovanost Insomnie	Psychotická porucha	Stav zmatenosti		

		Deprese	Ztráta libida Snížené libido Neklid		
Poruchy nervového systému	Extrapyramidová porucha Hyperkineze Bolest hlavy	Tardivní dyskineze Akatie Bradykineze Dyskineze Dystonie Hypokineze Hypertonie Závrať Somnolence Třes	Konvulze Parkinsonismus Sedace Mimovolní svalové kontrakce	Neuroleptický maligní syndrom Motorická dysfunkce Nystagmus	Akineze Fenomén ozubeného kola Maskovitý obličej
Poruchy oka		Okulogyrická krize Poruchy vidění	Rozmazané vidění		
Srdeční poruchy			Tachykardie		Fibrilace komor Torsade de pointes Komorová tachykardie Extrasystoly
Cévní poruchy		Hypotenze Ortostatická hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dušnost	Bronchospasmus	Laryngální edém Laryngospasmus
Gastrointestinální poruchy		Zvracení Nauzea Zácpa Sucho v ústech Hypersekrece slin			
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální testy jaterních funkcí	Hepatitis Žloutenka		Akutní selhání jater Cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Fotosenzitivní reakce Kopřivka Pruritus Hyperhidróza		Angioedém Exfoliativní dermatitida Leukocytoklastická vaskulitida,
Poruchy kosterní, svalové a pojivové tkáně			Tortikolis Svalová rigidita Svalové spazmy Muskuloskeletální ztuhlost	Trismus, Svalové záškuby	Rhabdomyolýza

Poruchy ledvin a močových cest		Retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím					Novorozenecký abstinenci syndrom (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Erektivní dysfunkce	Amenorea Galaktorea Dysmenorea Bolest prsů Nepříjemné pocity v prsech	Menoragie Menstruační porucha Sexuální dysfunkce	Priapismus Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Hypertermie Edém Porucha chůze		Náhlé úmrtí Otok obličeje, Hypotermie
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení tělesné hmotnosti		Prodloužení QT na EKG	

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

Symptomy a známky

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. Účinnost aktivního uhlí nebyla stanovena. 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, plasmu 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 parenterálně podávat antiparkinsonikum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika; antipsychotika, deriváty butyrofenonu

ATC kód: N05AD01

Mechanismus účinku

Haloperidol je antipsychotikum patřící do skupiny butyrofenonů. 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, akatizie a parkinsonismus) je pravděpodobně aktivita na bazálních gangliích.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrná biologická dostupnost haloperidolu po podání tablety nebo perorálního roztoku je 60 až 70 %. Maximálních plasmatických hladin haloperidolu se obecně dosáhne za 2 až 6 hodin po perorálním

podání. Byla pozorována vysoká interindividuální variabilita plasmatických koncentrací. Rovnovážného stavu se dosáhne za 1 týden po zahájení léčby.

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 redukováného metabolitu haloperidolu na haloperidol nelze zcela vyloučit. Metabolismus haloperidolu se účastní enzymy CYP3A4 a CYP2D6 patřící do cytochromu P450. Metabolismus haloperidolu může být inhibicí nebo indukci CYP3A4 nebo inhibicí CYP2D6 ovlivněna. Snížená aktivita enzymu CYP2D6 může vést ke zvýšeným koncentracím haloperidolu.

Eliminace

Terminální eliminační poločas haloperidolu po perorálním podání je v průměru 24 hodin (rozmezí středních hodnot 15 až 37 hodin). Zdánlivá clearance haloperidolu po extravaskulárním podání se pohybuje od 0,9 do 1,5 l/h/kg, přičemž u pomalých metabolizátorů na CYP2D6 je snižena. Snižena 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

U dospělých existuje mezi dávkou haloperidolu a plasmatickými koncentracemi lineární vztah.

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).

Pediatrická populace

V pediatrických studiích zahrnujících 78 pacientů s různými poruchami (schizofrenií, psychotickými poruchami, Touretteovým syndromem, autismem), kteří dostávali perorálně haloperidol v dávkách do maximálně 30 mg/den, byly získány omezené údaje o plasmatických koncentracích. Tyto studie zahrnovaly hlavně děti a dospívající ve věku mezi 2 a 17 roky. Plasmatické koncentrace naměřené v různých časech a po různých délkách léčby byly buď nedetekovatelné, nebo se pohybovaly do maximální hodnoty 44,3 ng/ml. Jako u dospělých byla pozorována velká interindividuální variabilita plasmatických koncentrací. U dětí byl v porovnání s dospělými pozorován trend ke kratším poločasům.

Ve 2 studiích u dětí léčených haloperidolem kvůli tikům a Touretteovu syndromu byla pozitivní odpověď spojena s plasmatickými koncentracemi 1 až 4 ng/ml.

Vztah farmakokinetiky/farmakodynamiky

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 ohledně farmakokinetiky haloperidolu a jeho účinku vyžadovat koncentrace vyšší.

U pacientů s první epizodou schizofrenie 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 míra 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 haloperidolu na základě pacientovy odpovědi, přičemž se vezmou v úvahu údaje naznačující, že k dosažení poloviny maximální terapeutické odpovědi dochází se zpožděním 5 dnů. 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 embrya.

Ve studii kancerogenity haloperidolu byla u myších samic pozorována na dávce závislá zvýšení počtů 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

Perorální kapky: kyselina mléčná, methylparaben, propylparaben, roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH), čištěná voda.

Tablety: bramborový škrob, kukuřičný škrob, želatina, mastek, monohydrát laktosy, magnesiumstearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Perorální kapky, tablety: 5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Tablety: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Perorální kapky: Lahvička (10 ml) z hnědého skla s PE uzávěrem a kapacím zařízením.

Velikost balení: 1x10 ml v papírové krabičce.

Tablety: PVC/Al blistr v papírové krabičce.

Velikost balení: 50 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Perorální kapky: 68/093/71-S/C

Tablety: 68/095/71-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Perorální kapky:

Datum první registrace: 07. 12. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 7. 2013

Tablety:

Datum první registrace: 7. 12. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 1. 2018