

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HALOPERIDOL-RICHTER 5mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A Kvantitativní složení

Injekční roztok Haloperidol-Richter obsahuje haloperidolum 5 mg v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Haloperidol-Richter injekční roztok je indikován u dospělých pacientů k:

- rychlému zvládnutí těžké akutní psychomotorické agitovanosti spojené s psychotickou poruchou nebo s manickými epizodami bipolární poruchy typu I, pokud perorální léčba není vhodná.
- akutní léčbě deliria, pokud selhaly nefarmakologické způsoby léčby.
- léčbě lehké až středně těžké chorey při Huntingtonově chorobě, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány a perorální léčba není vhodná.
- monoterapeutické nebo kombinované profylaxi u pacientů se středním až vysokým rizikem pooperační nauzey a zvracení, pokud jsou jiné léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány.
- kombinované léčbě pooperační nauzey a zvracení, pokud jsou jiné léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučuje se nízká zahajovací dávka, která se musí upravit podle pacientovy odpovědi s cílem stanovit minimální účinnou dávku (viz bod 5.2).

Doporučené dávky přípravku Haloperidol-Richter injekční roztok jsou uvedeny v tabulce 1.

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

<p>Rychlé zvládnutí těžké akutní psychomotorické agitovanosti spojené s psychotickou poruchou nebo s manickými epizodami bipolární poruchy typu I, pokud perorální léčba není vhodná</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg intramuskulárně. - Lze opakovat každou hodinu, dokud se nedosáhne dostatečné kontroly příznaků. - U většiny pacientů jsou postačující dávky do 15 mg/den. Maximální dávka je 20 mg/den. - V časných fázích léčby se doporučuje vyhodnotit další podávání přípravku Haloperidol-Richter injekční roztok (viz bod 4.4). Léčba přípravkem Haloperidol-Richter injekční roztok se musí vysadit, jakmile to bude klinicky indikováno, a pokud je další léčba potřebná, lze nasadit perorální haloperidol v počátečním převodním poměru 1:1 s následnou úpravou dávky podle klinické odpovědi.
<p>Akutní léčba deliria, pokud selhaly nefarmakologické způsoby léčby</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 až 10 mg intramuskulárně. - Doporučuje se léčbu zahájit nejnižší možnou dávkou a tu, pokud agitovanost přetrvává, upravovat ve 2- až 4hodinových intervalech do maximální dávky 10 mg/den.
<p>Léčba lehké až středně těžké chorey při Huntingtonově chorobě, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány a perorální léčba není vhodná</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 až 5 mg intramuskulárně. - Lze opakovat každou hodinu, dokud se nedosáhne dostatečné kontroly příznaků nebo dokud se nedosáhne maximální dávky 10 mg/den.
<p>Monoterapeutická nebo kombinovaná profylaxe u pacientů se středním až vysokým rizikem pooperační nauzey a zvracení, pokud jsou jiné léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 až 2 mg intramuskulárně, v indukční fázi nebo 30 minut před ukončením anestezie.
<p>Kombinovaná léčba pooperační nauzey a zvracení, pokud jsou jiné léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 až 2 mg intramuskulárně.

Vysazení léčby

Doporučuje se postupné vysazování haloperidolu (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší osoby

Doporučená počáteční dávka haloperidolu u starších pacientů je polovina nejnižší dávky u dospělých.

Další dávky lze podat a upravit podle pacientovy odpovědi. U starších pacientů se doporučuje pečlivá vzestupná titrace dávek.

Maximální dávka 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 počáteční dávku a další dávky budou podávány a upravovány podle pacientovy odpovědi (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. Další dávky lze podávat a upravovat podle pacientovy odpovědi (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Haloperidol-Richter injekční roztok se doporučuje pouze k intramuskulárnímu podání (viz bod 4.4). Ohledně pokynů k zacházení s přípravkem Haloperidol-Richter injekční roztok 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 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 a nebyla dosud objasněna.

Přípravek Haloperidol-Richter injekční roztok 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-Richter injekční roztok je indikován pouze k intramuskulárnímu podání. Pokud se však podá intravenózně, musí se provádět kontinuální EKG vyšetření zaměřené na prodloužení intervalu QTc a na komorové arytmie.

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 na CYP2D6).

Před intramuskulárním podáním se doporučuje výchozí EKG. Během léčby musí být u všech pacientů vyhodnocena potřeba EKG sledujícího prodloužení intervalu QTc a komorové arytmie, nicméně při opakovaných intramuskulárních dávkách se doporučuje kontinuální sledování EKG. Sledování EKG se doporučuje po dobu až 6 hodin po podání přípravku Haloperidol-Richter injekční roztok pacientům k profylaxi nebo léčbě pooperační nauzey a zvracení.

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 injekční roztok 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, obličejů, 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 haloperidolu.

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 přípravku Haloperidol-Richter, pokud je jejich vylučování rychlejší než vylučování haloperidolu, aby se zamezilo rozvoji nebo zhoršení extrapyramidových symptomů. Pokud se současně s přípravkem Haloperidol-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 polovina zahajovací 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 abstinčních 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 haloperidol 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.

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

Haloperidol může antagonizovat 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 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-Richter léčba ihned ukončila, pokud se takové příznaky objeví.

Byla hlášena antagonizace účinků antikoagulancia 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 abstinčních 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 dvojitě 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 komparativních studií (1 porovnávací haloperidol-dekanoát versus flufenazin a 2 porovnávací haloperidol-dekanoát s perorálním haloperidolem), 9 otevřených studií a 1 studie odpovědi na dávku.

Tabulka 2 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 2: 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 Deprese	Stav zmatenosti 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,			Dušnost	Broncho-	Laryngální

hrudní a mediastinální poruchy				spasmus	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 spasmy Muskuloskeletální ztuhlost	Trismus, Svalové záškuby	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		Retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					Novorozenecký abstinční 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. 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 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 (nigrostriální svazky). Haloperidol vyvolává účinnou psychomotorickou sedaci, což vysvětluje příznivé účinky na máni 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 hyperprolaktinémii v důsledku inhibice dopaminem zprostředkované tonické inhibice sekrece prolaktinu. Aktivitu proti nauze a zvracení navíc vysvětlují antidopaminergní účinky na chemorecepční spouštěcí zónu area postrema.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání se haloperidol absorbuje úplně. Maximálních plasmatických koncentrací haloperidolu se dosáhne za 20 až 40 minut.

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. 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 intramuskulárním podání je v průměru 21 hodin (rozmezí 13 až 36 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 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

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 redukovaného 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 redukovaného 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 poloviční zahajovací dávka a opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

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 farmakokinetiky haloperidolu 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 receptorů 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 embryo.

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

Kyselina mléčná, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

OPC ampulky z bezbarvého skla s modrým bodem v místě zlomu, o objemu 1 ml, krabička
Velikost balení: 5 x 1 ml v papírové krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

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

68/790/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 1. 2018