

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HALOPERIDOL RICHTER 5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă (o fiolă) conține haloperidol 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră sau slab gălbuie, fără particule în suspensie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Haloperidol soluție injectabilă este indicat la pacienți adulți pentru:

- Controlul rapid al agitației psihomotorii acute severe asociată cu tulburările psihotice sau cu episoadele maniaceale din tulburarea bipolară I, atunci când terapia orală nu este adecvată.
- Tratamentul episoadelor acute de delir, în cazurile în care tratamentele non-farmacologice au eșuat.
- Tratamentul mișcărilor choreice ușoare până la moderate manifestate în boala Huntington, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate, iar terapia orală nu este adecvată.
- Profilaxie individuală sau combinată la pacienții cu risc moderat până la înalt de grețuri și vărsături postoperatorii, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate.
- Tratamentul combinat al grețurilor și vărsăturilor postoperatorii, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Se recomandă o doză inițială redusă ce trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului. Doza minimă eficientă a pacienților trebuie menținută întotdeauna (vezi pct. 5.2).

Recomandările privind doza de Haloperidol soluție injectabilă sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind doza de Haloperidol pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste

<p>Controlul rapid al agitației psihomotorii acute severe asociată cu tulburările psihotice sau cu episoadele maniacale din tulburarea bipolară I, atunci când terapia orală nu este adecvată</p> <ul style="list-style-type: none"> – 5 mg intramuscular. – Se poate repeta la fiecare oră, până când se obține un control suficient al simptomelor. – La majoritatea pacienților sunt suficiente doze de până la 15 mg/zi. Doza maximă este de 20 mg/zi. – Continuarea utilizării haloperidol trebuie evaluată la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Haloperidol soluție injectabilă trebuie întrerupt imediat ce este posibil din punct de vedere clinic și, dacă este necesar tratament suplimentar, tratamentul cu haloperidol oral trebuie inițiat la o rată de conversie a dozei de 1:1, urmată de ajustarea dozei în funcție de răspunsul clinic.
<p>Tratamentul episoadelor acute de delir, în cazurile în care tratamentele non-farmacologice au eșuat</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1-10 mg intramuscular. – Tratamentul trebuie inițiat la cea mai mică doză posibilă, iar doza trebuie ajustată treptat, la intervale de 24 ore dacă agitația continuă, până la maximum 10 mg/zi.
<p>Tratamentul mișcărilor choreice ușoare până la moderate manifestate în boala Huntington, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate, iar terapia orală nu este adecvată</p> <ul style="list-style-type: none"> – 2-5 mg intramuscular. – Se poate repeta la la fiecare oră până când simptomele sunt controlate suficient, sau până la maximum 10 mg/zi.
<p>Profilaxie individuală sau combinată la pacienții cu risc moderat până la înalt de grețuri și vărsături postoperatorii, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1-2 mg intramuscular, la inducere sau cu 30 de minute înainte de finalizarea anesteziei.
<p>Tratamentul combinat al grețurilor și vărsăturilor postoperatorii, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1-2 mg intramuscular.

Întreruperea tratamentului

Este recomandată întreruperea treptată a haloperidolului (vezi pct. 4.4).

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Doza inițială recomandată de haloperidol la pacienții vârstnici este de jumătate din doza minimă pentru adulți.

Se pot administra doze suplimentare și se pot ajusta în funcție de răspunsul pacientului. La pacienții vârstnici se recomandă o creștere atentă și treptată a dozei.

Doza maximă este de 5 mg/zi.

Dozele care depășesc 5 mg/zi trebuie luate în considerare numai la pacienții care au tolerat doze mai mari și după o reevaluare a profilului beneficiu-risc al fiecărui pacient.

Insuficiența renală

Influența insuficienței renale asupra farmacocineticii haloperidolului nu a fost evaluată. Nu se recomandă ajustarea dozei, dar se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu insuficiență

renală. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență renală severă pot necesita o doză inițială redusă, iar dozele următoare vor fi administrate și ajustate în funcție de răspunsul pacientului (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii haloperidolului nu a fost evaluată. Deoarece haloperidolul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, se recomandă înjumătățirea dozei inițiale. Se pot administra doze suplimentare, care sunt ajustate în funcție de răspunsul pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Haloperidol soluție injectabilă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Se recomandă administrarea Haloperidol soluție injectabilă doar i.m..

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Stare comatoasă.
- Deprimare a sistemului nervos central (SNC).
- Boala Parkinson.
- Demența cu corpi Lewy.
- Paralizie supranucleară progresivă.
- Prelungire a intervalului QTc, sau sindrom de interval QT prelungit congenital, cunoscute.
- Infarct miocardic acut recent.
- Insuficiență cardiacă decompensată.
- Antecedente de aritmie ventriculară sau torsada vârfurilor.
- Hipopotasemie necorectată.
- Tratament concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mortalitate crescută la vârstnici cu demență

La pacienții cu afecțiuni psihice tratați cu antipsihotice, inclusiv haloperidol, au fost raportate cazuri rare de moarte subită (vezi pct. 4.8).

Pacienții vârstnici cu psihoză asociată cu demența, tratați cu medicamente antipsihotice, prezintă un risc crescut de deces. Analizele a șaptesprezece studii controlate cu placebo (cu durata medie de 10 săptămâni), care au cuprins, în mare parte, pacienți care utilizau medicamente antipsihotice atipice, au demonstrat un risc de deces la pacienții tratați cu medicamente de 1,6 până la 1,7 ori mai mare comparativ cu riscul de deces al pacienților tratați cu placebo. Pe parcursul unui studiu controlat clasic cu durata de 10 săptămâni, rata decesului la pacienții tratați cu medicamente a fost de aproximativ 4,5% comparativ cu rata de aproximativ 2,6% în grupul placebo. Deși cauzele decesului au variat, se pare că majoritatea deceselor au fost fie de cauză cardiovasculară (de exemplu: insuficiență cardiacă, moarte subită), fie infecțioasă (de exemplu, pneumonie). Studiile observaționale sugerează că tratamentul pacienților vârstnici cu haloperidol este asociat și cu o creștere a mortalității.

Această asociere poate fi mai puternică în cazul haloperidolului decât al medicamentelor antipsihotice atipice, este cel mai pronunțată în primele 30 de zile după începerea tratamentului și persistă timp de cel puțin 6 luni. Nu s-a stabilit încă în ce măsură această asociere poate fi atribuită medicamentului sau se datorează caracteristicilor pacientului.

Haloperidol soluție injectabilă nu este indicat în tratamentul tulburărilor de comportament asociate demenței.

Efecte cardiovasculare

În contextul tratamentului cu haloperidol au fost raportate prelungirea intervalului QTc și/sau aritmii ventriculare, în plus față de moartea subită (vezi pct. 4.3 și 4.8). Riscul acestor evenimente pare să crească în cazul dozelor mari, la concentrații mari în plasmă, la pacienții predispuși sau în cazul administrării parenterale, în special administrarea intravenoasă.

Haloperidol soluție injectabilă este recomandat doar pentru administrare intramusculară. Totuși, la administrare intravenoasă, este obligatorie o monitorizare EKG continuă pentru prelungirea intervalului QTc și pentru aritmii ventriculare.

Se recomandă precauție la pacienții cu bradicardie, boli cardiace, antecedente familiale de prelungire a intervalului QTc sau cu antecedente de expunere semnificativă la alcool etilic. Se recomandă precauție și în cazul pacienților cu concentrații plasmatiche potențial mari (vezi pct. 4.4 Metabolizatorii lenți ai CYP2D6).

Înainte de începerea administrării intramusculare se recomandă efectuarea unei EKG inițiale. În timpul tratamentului, la toți pacienții trebuie evaluată necesitatea monitorizării EKG pentru prelungirea intervalului QTc și pentru aritmii ventriculare, dar în cazul administrării intramusculare repetate se recomandă monitorizarea EKG continuă. Se recomandă monitorizarea EKG pe o perioadă de până la 6 ore după administrarea Haloperidol soluție injectabilă la pacienți pentru profilaxia sau tratamentul grețurilor și vărsăturilor post-operatorii.

În timpul tratamentului, se recomandă reducerea dozei în cazul în care QTc este prelungit, dar tratamentul cu haloperidol trebuie întrerupt în cazul în care QTc depășește 500 ms.

Tulburările electrolitice, cum ar fi hipopotasemia și hipomagneziemia, cresc riscul de aritmii ventriculare și trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu haloperidol. Prin urmare, se recomandă monitorizarea inițială și periodică a electroliților.

Au fost raportate, de asemenea, tahicardie și hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială ortostatică), (vezi pct. 4.8). Se recomandă precauție în cazul administrării de haloperidol la pacienți cu hipotensiune arterială sau hipotensiune arterială ortostatică.

Evenimente cerebrovasculare

În studii clinice randomizate, controlate cu placebo, desfășurate la pacienți cu demență, s-a observat un risc de aproximativ 3 ori mai mare de evenimente adverse cerebrovasculare, în contextul tratamentului cu unele antipsihotice atipice. Studiile observaționale care au evaluat rata accidentelor vasculare cerebrale la pacienți vârstnici expuși oricărui antipsihotic comparativ cu rata accidentelor vasculare cerebrale la pacienți care nu au fost expuși la astfel de medicamente, au constatat o creștere a ratei accidentelor vasculare cerebrale în rândul pacienților expuși. Această creștere poate fi mai mare în contextul utilizării medicamentelor din clasa butirofenonelor, inclusiv haloperidol. Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Un risc crescut nu poate fi exclus pentru alte categorii de pacienți. Haloperidol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Sindrom neuroleptic malign

Haloperidol a fost asociat cu sindromul neuroleptic malign: un răspuns idiosincrazic rar, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară generalizată, instabilitate a sistemului nervos vegetativ, alterare a stării de conștiență și valori crescute ale concentrației plasmatică a creatinfosfokinazei. Hipertermia este adeseori un semn precoce al acestui sindrom. Tratamentul antipsihotic trebuie retras imediat și trebuie instituită terapie de susținere adecvată și o monitorizare atentă.

Dischinezie tardivă

Dischinezia tardivă poate să apară la unii pacienți aflați în tratament pe termen lung sau după întreruperea medicamentului. Sindromul este caracterizat în principal prin mișcări involuntare ritmice ale limbii, feței, gurii sau mandibulei. Manifestările pot fi permanente la unii pacienți. Sindromul poate fi mascat la reinstituirea tratamentului, la creșterea dozei sau când se face trecerea la un alt antipsihotic. Dacă apar semne și simptome de dischinezie tardivă, trebuie luată în considerare întreruperea administrării tuturor medicamentelor antipsihotice, inclusiv haloperidol.

Simptome extrapiramidale

Pot să apară simptome extrapiramidale (de exemplu tremor, rigiditate, hipersalivație, bradikinezie, acatisie, distonie acută). Utilizarea de haloperidol a fost asociată cu dezvoltarea acatisiei, caracterizată printr-o stare subiectivă de neliniște și nevoie de mișcare, neplăcută sau deranjantă, adesea însoțită de o incapacitate de a sta nemișcat în șezut sau în picioare. Acest lucru este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate avea efecte negative.

Distonia acută poate să apară în primele câteva zile de tratament cu haloperidol, dar cazuri de instalare a acesteia au fost raportate și după această perioadă sau după creșterea dozei. Simptomele distonice includ, fără limitare: torticolis, grimase faciale, trismus, protruzia limbii și mișcări anormale ale ochilor, inclusiv crize oculogire. Persoanele de sex masculin și persoanele tinere prezintă un risc mai mare de a prezenta astfel de reacții. Distonia acută poate necesita oprirea tratamentului.

Medicamentele antiparkinsoniene de tip anticolinergic se pot prescrie, după caz, pentru a controla simptomele extrapiramidale, dar se recomandă ca acestea să nu fie prescrise în mod obișnuit ca măsură preventivă. În cazul în care este necesar tratamentul concomitent cu un medicament antiparkinsonian, acesta poate fi luat în continuare după oprirea haloperidolului, dacă excreția sa este mai rapidă decât cea a haloperidolului, pentru a evita dezvoltarea sau agravarea simptomelor extrapiramidale. Trebuie avută în vedere o eventuală creștere a presiunii intraoculare atunci când medicamentele anticolinergice, inclusiv medicamentele antiparkinsoniene sunt administrate concomitent cu haloperidol.

Crize convulsive/convulsii

S-a raportat că haloperidol poate declanșa crize convulsive. Se recomandă precauție la pacienții care suferă de epilepsie și la cei cu afecțiuni care predispun la convulsii (de exemplu, abținerea alcoolică și leziuni cerebrale).

Implicații hepatobiliare

Deoarece haloperidolul este metabolizat la nivel hepatic, se recomandă ajustarea dozei și prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2). Au fost raportate cazuri izolate de anomalii ale funcției hepatice sau hepatită, cel mai adesea colestatică (vezi pct. 4.8).

Preocupări privind sistemul endocrin

Tiroxina poate facilita toxicitatea haloperidolului. La pacienții cu hipertiroidism, terapia antipsihotică trebuie utilizată doar cu precauție și trebuie să fie însoțită întotdeauna de terapie pentru a obține o stare de eutiroidie.

Efectele hormonale ale antipsihoticelor includ hiperprolactinemie, care poate cauza galactoree, ginecomastie și oligomenoree sau amenoree (vezi pct. 4.8). Studiile pe culturi de țesuturi sugerează că prolactina poate stimula creșterea celulară în tumorile mamare la om. Deși studiile clinice și epidemiologice nu au demonstrat o asociere clară între administrarea medicamentelor antipsihotice și tumorile mamare la om, se recomandă precauție la pacienții cu antecedente medicale relevante. Haloperidol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hiperprolactinemie pre-existentă și la pacienții cu eventuale tumori dependente de prolactină (vezi pct. 5.3).

În prezența tratamentului cu haloperidol au fost raportate hipoglicemie și sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (vezi pct. 4.8).

Tromboembolism venos

În contextul utilizării de antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV). Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, toți factorii de risc posibili pentru TEV trebuie identificați înaintea și în timpul tratamentului cu haloperidol și trebuie luate măsuri preventive.

Răspunsul la tratament și întreruperea tratamentului

În schizofrenie, răspunsul la tratamentul antipsihotic poate fi întârziat.

Dacă se oprește administrarea antipsihoticelor, reapariția simptomelor corelate cu afecțiunea de fond poate să nu fie evidentă timp de câteva săptămâni sau luni.

Au fost raportate cazuri foarte rare de simptome acute de sevraj (inclusiv greață, vărsături și insomnie) după întreruperea bruscă a dozelor mari de antipsihotice. Este recomandată întreruperea treptată, ca măsură de precauție.

Pacienți depresivi

Se recomandă ca haloperidol să nu fie utilizat în monoterapie la pacienții la care depresia este predominantă. Acesta poate fi combinat cu antidepresive pentru a trata acele afecțiuni în care depresia și psihoza coexistă (vezi pct. 4.5).

Trecerea de la manie la depresie

În tratamentul episoadelor maniacale la pacienții cu tulburare bipolară există riscul ca pacienții să treacă de la manie la depresie. Monitorizarea pacienților pentru depistarea trecerii la un episod depresiv însoțit de riscuri precum comportamentul suicidar, este importantă pentru a permite intervenția în momentul producerii acesteia.

Metabolizatorii lenti ai CYP2D6

Haloperidol trebuie utilizat cu precauție la pacienții cunoscuți ca având metabolizare lentă a citocromului P450 (CYP) 2D6 și cărora li se administrează concomitent un inhibitor CYP3A4.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

Efecte cardiovasculare

Haloperidol este contraindicat în asociere cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.3). Exemplele includ:

- Antiaritmice din clasa IA (de exemplu, disopiramidă, chinidină).
- Antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodarona, dofetilidă, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Anumite antidepresive (de exemplu, citalopram, escitalopram).
- Anumite antibiotice (de exemplu, azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacină, moxifloxacină, telitromicina).
- Alte antipsihotice (de exemplu, derivați ai fenotiazinei, sertindol, pimozida, ziprasidona).
- Anumite antifungice (de exemplu, pentamidina).
- Anumite antimalarice (de exemplu, halofantrina).
- Anumite medicamente pentru afecțiuni gastrointestinale (de exemplu, dolasetron).

- Anumite medicamente utilizate în tratamentul cancerului (de exemplu, toremifen, vandetanib).
- Anumite alte medicamente (de exemplu, bepridil, metadona).

Această listă nu este completă.

Se recomandă precauție în cazul în care haloperidol este utilizat în asociere cu medicamente cunoscute că produc un dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmaticice ale haloperidolului

Haloperidol este metabolizat prin mai multe căi (vezi pct. 5.2). Căile majore sunt glucuroconjugarea și reducerea corpurilor cetonici. Sistemul enzimatic al citocromului P450 este de asemenea implicat, în special CYP3A4 și, într-o măsură mai mică, CYP2D6. Inhibarea acestor căi de metabolizare de către un alt medicament sau scăderea activității enzimei CYP2D6 poate conduce la creșterea concentrațiilor de haloperidol. Efectul inhibării CYP3A4 și a scăderii activității enzimei CYP2D6 poate fi cumulativ (vezi pct. 5.2). Pe baza informațiilor limitate și, uneori, contradictorii, creșterea potențială a concentrațiilor plasmaticice de haloperidol în cazul administrării concomitente a unui inhibitor al CYP3A4 și/sau CYP2D6 poate fi cuprinsă în intervalul de 20 și 40%, deși, în unele cazuri, s-au raportat creșteri de până la 100%. Exemple de medicamente care pot crește concentrațiile plasmaticice ale haloperidolului (pe baza experienței clinice sau a mecanismului de interacțiune medicamentoasă) includ:

- Inhibitori ai CYP3A4 – alprazolam, fluvoxamina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, posaconazol, saquinavir, verapamil, voriconazol.
- Inhibitori ai CYP2D6 – bupropionă, clorpromazină, duloxetină, paroxetină, prometazină, sertralină, venlafaxină.
- Inhibitori CYP3A4 și CYP2D6 combinați: fluoxetină, ritonavir.
- Mecanism incert - buspironă.

Această listă nu este completă.

Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale haloperidolului poate avea ca rezultat un risc crescut de evenimente adverse, inclusiv prelungirea intervalului QTc (vezi pct. 4.4). Au fost observate creșteri ale QTc în contextul administrării haloperidol în asociere cu inhibitori metabolici precum ketoconazol (400 mg/zi) și paroxetină (20 mg/zi).

Se recomandă ca pacienții cărora li se administrează haloperidol concomitent cu astfel de medicamente să fie monitorizați pentru semne sau simptome de creștere sau prelungire a efectelor farmacologice ale haloperidolului, iar doza de haloperidol să fie scăzută după cum se consideră necesar.

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmaticice ale haloperidolului

Administrarea concomitentă de haloperidol cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea treptat concentrațiile plasmaticice de haloperidol într-o asemenea măsură încât eficacitatea să fie redusă. Exemplele includ:

- Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Această listă nu este completă.

După câteva zile de tratament, poate fi observată inducția enzimatică. Inducția enzimatică maximă este observată, în general, după aproximativ 2 săptămâni și poate dura o perioadă de timp similară după încetarea tratamentului medicamentos. În timpul tratamentului de asociere cu inductori ai CYP3A4, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați, iar doza de haloperidol să fie crescută după cum se consideră necesar. După întreruperea administrării inductorului CYP3A4, concentrația de haloperidol poate crește treptat și, prin urmare, poate fi necesară reducerea dozei de haloperidol.

Este cunoscut faptul că valproatul de sodiu inhibă glucuroconjugarea, dar nu afectează concentrațiile plasmatice ale haloperidolului.

Efectul haloperidolului asupra altor medicamente

Haloperidolul poate amplifica deprimarea SNC produsă de alcool etilic sau de medicamente deprimante ale SNC, inclusiv hipnotice, sedative sau analgezice puternice. A fost de asemenea raportat un efect pronunțat la nivelul SNC, în contextul asocierii cu metildopa.

Haloperidolul poate antagoniza acțiunea adrenalinei și a altor medicamente simpatomimetice (de exemplu, stimulente cum ar fi amfetaminele) și poate inversa efectul de scădere a tensiunii arteriale al blocantelor adrenergice, cum ar fi guanetidina.

Haloperidolul poate antagoniza efectul levodopa și al altor agoniști ai dopaminei. Haloperidolul este un inhibitor al CYP2D6. Haloperidolul inhibă metabolizarea antidepressivelor triciclice (de exemplu, imipramină, desipramină) crescând astfel concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente.

Alte forme de interacțiune

În cazuri rare, au fost raportate următoarele simptome în timpul administrării concomitente de litium și haloperidol: encefalopatie, simptome extrapiramidale, diskinezie tardivă, sindromul neuroleptic malign, sindrom cerebral acut și comă. Cele mai multe dintre aceste simptome au fost reversibile. Rămâne neclar dacă aceasta reprezintă o entitate clinică distinctă.

Cu toate acestea, se recomandă ca la pacienții care sunt tratați concomitent cu litium și haloperidol, tratamentul să fie întrerupt imediat dacă apar astfel de simptome.

A fost raportat un antagonism al efectului anticoagulant al fenindionei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (peste 400 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide, nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale ale haloperidolului. Cu toate acestea, au fost raportate izolat cazuri de malformații congenitale ca urmare a expunerii fetale la haloperidol, în special în asocierie cu alte medicamente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea haloperidol în timpul sarcinii.

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv haloperidol) în trimestrul trei de sarcină prezintă un risc de dezvoltare după naștere reacții adverse, inclusiv simptome extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere care pot varia ca severitate și durată. Au fost raportate agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, probleme respiratorii sau probleme de alimentație. În consecință, se recomandă ca nou-născuții să fie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Haloperidolul este excretat în laptele uman. Cantități mici de haloperidol au fost detectate în plasma și urina nou-născuților alăptați de mame tratate cu haloperidol. Nu există informații suficiente cu privire la efectele haloperidolului asupra sugarilor alăptați. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea fie a alăptării sau a tratamentului cu haloperidol luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Haloperidolul crește nivelul de prolactină. Hiperprolactinemia poate suprima eliberarea de GnRH la nivelul hipotalamusului, conducând la scăderea secreției de gonadotropine hipofizare. Acest lucru poate inhiba funcția de reproducere prin afectarea steroidogenezei gonadale atât la pacienții de sex feminin, cât și la cei de sex masculin (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Haloperidol are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În special la doze mari și la începutul tratamentului, poate să apară un anumit grad de sedare sau afectare a stării de vigilență, care poate fi intensificat de consumul de alcool. Se recomandă ca pacienții să fie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului, până când nu se cunoaște sensibilitatea individuală.

4.8 Reacții adverse

Siguranța haloperidolului a fost evaluată la un număr de 284 pacienți tratați cu haloperidol care au participat în 3 studii clinice controlate cu placebo și la 1295 pacienți tratați cu haloperidol care au participat în 16 studii clinice dublu-orb, controlate cu comparator activ.

Pe baza datelor privind siguranța cumulate din aceste studii clinice, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost: tulburări extrapiramidale (34%), insomnie (19%), agitație (15%), hiperkinezie (13%), cefalee (12%), tulburări psihotice (9%), depresie (8%), creșterea greutatei corporale (8%), tremor (8%), hipertonie (7%), hipotensiune arterială ortostatică (7%), distonie (6%) și somnolență (5%).

În plus, siguranța haloperidol decanoat a fost evaluată la 410 pacienți care au participat în 3 studii cu comparator (1 studiu care a evaluat haloperidol decanoat în comparație cu flufenazina și 2 studii care au evaluat formularea haloperidol decanoat în comparație cu formularea orală), 9 studii deschise și 1 studiu pentru evaluarea răspunsului la doză.

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse astfel:

- Raportate în studiile clinice cu haloperidol.
- Raportate în studiile clinice cu haloperidol decanoat și corelate cu fragmentul molecular activ.
- Din experiența cu haloperidol și haloperidol decanoat după punerea pe piață.

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe (sau sunt estimate din) studiile clinice sau studiile epidemiologice cu haloperidol, și sunt clasificate utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare:	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută:	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în ordine descrescătoare a gravității în cadrul fiecărei categorii de frecvență.

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și	Reacții adverse la medicament
	Categorii de frecvență

organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și <1/10)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și <1/100)	Rare ($\geq 1/10.000$ și <1/1.000)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie		Agranulocitoză; Neutropenie; Pancitopenie; Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate		Reacție anafilactică
Tulburări endocrine				Hiperprolactinemie	Secreție inadecvată de hormon antidiuretic
Tulburări metabolice și de nutriție					Hipoglicemie
Tulburări psihice	Agitație; Insomnii	Depresie; Tulburări psihotice	Stare confuzională; Libido scăzut; Pierdere a libidoului; Neliniște		
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări extrapiramide; Hiperkinezie; Cefalee	Diskinezie tardivă; Distonie; Diskinezie; Acatizie; Bradikinezie; Hipokinezie; Hipertonie; Somnolență; Tremor; Amețeli	Convulsii; Parkinsonism; Sedare; Contractii musculare involuntare	Disfuncție motorie; Sindrom neuroleptic malign; Nistagmus	Akinezie; Rigiditate de tip roată dințată; Mască facială
Tulburări oculare		Crize oculogire; Tulburări de vedere	Vedere încețoșată		
Tulburări cardiace			Tahicardie		Fibrilație ventriculară; Torsadă a vârfurilor; Tahicardie ventriculară; Extrasistole
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică; Hipotensiune arterială			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee	Bronhospasm	Edem laringian; Laringospasm

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament				
	Categorii de frecvență				
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1.000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1.000)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale		Constipație; Xerostomie; Hipersecreție salivară; Greață; Vărsături			
Tulburări hepatobiliare		Valori anormale ale rezultatelor funcției hepatice	Hepatită; Icter		Insuficiență hepatică acută; Colestază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului cutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Reacție de fotosensibilitate; Urticarie; Prurit; Hiperhidroză		Angioedem; Vasculită leucocitoclastică; ; Dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Torticolis; Rigiditate musculară; Spasme musculare; Rigiditate musculo-scheletică	Trismus; Spasme musculare	Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară			
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Sindrom de întrerupere neonatal (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție erectilă	Amenoree; Dismenoree; Galactoree; Sensibilitate la nivelul sânilor; Mastodinie	Menoragie; Tulburări menstruale; Disfuncții sexuale	Ginecomastie; Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Tulburări de mers; Hipertermie; Edem		Moarte subită; Edem facial; Hipotermie
Investigații diagnostice		Creștere ponderală; Scădere ponderală		Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	

În contextul tratamentului cu haloperidol au fost raportate prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, aritmii ventriculare (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară), torsada vârfurilor și moarte subită.

Efecte ale clasei de antipsihotice

Stopul cardiac a fost raportat în contextul tratamentului cu antipsihotice.

În cazul utilizării de antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă. Frecvența este necunoscută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozarea cu haloperidol se manifestă prin exacerbarea efectelor farmacologice cunoscute și prin reacții adverse. Cele mai importante simptome sunt reacțiile extrapiramidale severe, hipotensiunea arterială și sedarea. O manifestare a reacției extrapiramidale este rigiditatea musculară și un tremor generalizat sau localizat. Poate să apară, de asemenea, hipertensiune arterială mai degrabă decât hipotensiune arterială.

În cazuri extreme, pacientul poate părea comatos, cu deprimare respiratorie și hipotensiune arterială care pot fi suficient de severe pentru a produce o stare asemănătoare șocului. Trebuie luat în considerare riscul aritmiilor ventriculare, posibil asociate cu prelungirea intervalului QTc.

Tratament

Nu există antidot specific. Tratamentul este de susținere. Nu a fost stabilită eficacitatea cărbunelui activat. Dializa nu este recomandată în tratamentul supradozajului, deoarece elimină doar cantități foarte mici de haloperidol (vezi pct. 5.2).

La pacienții comatoși trebuie stabilită o cale respiratorie accesibilă prin utilizarea unui tub orofaringian sau endotraheal. Poate fi necesară respirația artificială în caz de deprimare respiratorie.

Se recomandă monitorizarea ECG și a semnelor vitale, iar această monitorizare trebuie continuată până la normalizarea ECG. În cazul aritmiilor severe trebuie luate măsurile corespunzătoare de corectare a aritmiilor.

Hipotensiunea arterială și colapsul circulator pot fi contracarate prin administrarea intravenoasă de lichide, plasmă sau concentrat de albumină și agenți vasopresori, precum dopamina sau noradrenalina. Adrenalina nu trebuie utilizată deoarece poate determina hipotensiune arterială marcată în prezența haloperidolului.

În cazul reacțiilor extrapiramidale severe, se recomandă administrarea parenterală a unui medicament antiparkinsonian.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, derivați de butirofenonă, codul ATC: N05AD01.

Mecanism de acțiune

Haloperidolul este un antipsihotic care aparține unui grup numit butirofenone. Este un antagonist potent al receptorilor dopaminergici centrali de tip 2 și, în dozele recomandate, are activitate redusă la nivelul receptorilor alfa-1 antiadrenergici și nu are activitate antihistaminergică sau anticolinergică.

Efecte farmacodinamice

Ca o consecință directă a blocării semnalizării dopaminergice la nivelul căii mezolimbice, haloperidolul produce suprimarea delirului și a halucinațiilor. Efectul de blocare dopaminergică la nivel central acționează asupra nucleilor bazali (corpilor striatiți). Haloperidol produce sedare psihomotorie eficientă, ceea ce explică efectul favorabil asupra maniei și asupra altor sindroame de agitație.

Activitatea la nivelul nucleilor bazali stă probabil la baza efectelor adverse motorii extrapiramidale (distonie, akatizie și parkinsonism).

Efectele antidopaminergice ale haloperidolului asupra hormonilor lactotropi la nivelul hipofizei anterioare explică hiperprolactinemia datorită inhibiției tonice mediate de dopamină a secreției de prolactină. În plus, efectul antidopaminergic asupra zonei chemoreceptoare declanșatoare la nivelul area postrema explică activitatea împotriva grețurilor și vărsăturilor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare intramusculară, haloperidolul este absorbit complet. Concentrațiile plasmatice maxime ale haloperidolului se ating în decurs de 20-40 minute.

Distribuție

La adulți, legarea medie la proteinele plasmatice a haloperidolului este de aproximativ 88- 92%. Există o mare variabilitate inter-individuală în ceea ce privește legarea la proteinele plasmatice.

Haloperidolul este distribuit rapid în diferite țesuturi și organe, așa cum este indicat de volumul mare de distribuție (valori medii între 8-21 l/kg după administrare intravenoasă). Haloperidol traversează cu ușurință bariera hematoencefalică. De asemenea, traversează placenta și se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Haloperidolul este intens metabolizat la nivel hepatic. Principalele căi metabolice ale haloperidolului la om includ glucuroconjugarea, reducerea corpurilor cetonice, N-dezalchilarea oxidativă și formarea metabolizilor de piridiniu. Se consideră că metabolizii haloperidolului nu au o contribuție semnificativă la activitatea sa; cu toate acestea, calea de reducere reprezintă aproximativ 23% din metabolizare, iar retro-conversia metabolitului redus al haloperidolului în haloperidol nu poate fi pe deplin exclusă. Enzimele CYP3A4 și CYP2D6 ale citocromului P450 sunt implicate în metabolizarea haloperidolului. Inhibarea sau inducerea CYP3A4, sau inhibarea CYP2D6, pot afecta metabolizarea haloperidolului. O scădere a activității enzimei CYP2D6 poate determina concentrații crescute de haloperidol.

Eliminare

Etapă terminală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al haloperidolului este, în medie, de 21 de ore (interval cuprins între 13 și 36 ore) după administrarea intramusculară. Clearance-ul aparent al haloperidolului după administrarea extravasculară variază între 0,9-1,5 l/h/kg și este redus la metabolizatorii lenți ai CYP2D6. Activitatea redusă a enzimei CYP2D6 poate determina concentrații crescute de haloperidol. Variabilitatea inter-individuală (coeficientul de variație, %) în ceea ce privește clearance-ul haloperidolului a fost estimată la 44%, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu schizofrenie. După administrarea intravenoasă de haloperidol, 21% din doză a fost eliminată în fecale și 33% în urină. Mai puțin de 3% din doză este eliminată sub formă nemodificată în urină.

Liniaritate/non-liniaritate

Între doza de haloperidol și concentrațiile plasmatice există o relație liniară la adulți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici, concentrațiile plasmatice de haloperidol au fost mai mari decât la adulții tineri cărora li s-a administrat aceeași doză. Rezultatele din studii clinice de mică amplitudine sugerează un clearance mai mic și un timp de înjumătățire prin eliminare mai lung pentru haloperidol la pacienții vârstnici. Rezultatele se încadrează în variabilitatea observată a farmacocineticii haloperidolului. Se recomandă ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Influența insuficienței renale asupra farmacocineticii haloperidolului nu a fost evaluată. Aproximativ o treime din doza de haloperidol este excretată în urină, în principal sub formă de metaboliți. Mai puțin de 3% din doza administrată de haloperidol este eliminată nemodificată în urină. Se consideră că metaboliții haloperidolului nu au o contribuție semnificativă la activitatea sa, deși, pentru metabolitul redus al haloperidolului, retro-conversia la haloperidol nu poate fi pe deplin exclusă. Deși nu este de așteptat ca insuficiența funcției renale să afecteze eliminarea haloperidolului într-o măsură relevantă clinic, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală, și în special la cei cu insuficiență severă, din cauza timpului îndelungat de înjumătățire al haloperidolului și al metabolitului său redus, și a posibilității de acumulare (vezi pct. 4.2).

Datorită volumului mare de distribuție al haloperidolului și al gradului ridicat de legare la proteine, doar cantități foarte mici sunt îndepărtate prin dializă.

Insuficiență hepatică

Influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii haloperidolului nu a fost evaluată. Cu toate acestea, insuficiența hepatică poate avea efecte semnificative asupra farmacocineticii haloperidolului, deoarece acesta este intens metabolizat la nivel hepatic. Prin urmare, se recomandă ajustarea dozei și precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Concentrații terapeutice

Pe baza datelor publicate din mai multe studii clinice, răspunsul terapeutic este obținut la majoritatea pacienților cu schizofrenie acută sau cronică la concentrații plasmatice de 1 până la 10 ng/ml. Este posibil ca un subgrup de pacienți să necesite concentrații mai mari ca urmare a unei variabilități inter-individuale ridicate a farmacocineticii haloperidolului.

La pacienții cu un prim episod schizofrenic, răspunsul terapeutic poate fi obținut la concentrații mici, între 0,6-3,2 ng/ml, așa cum s-a estimat pe baza măsurătorilor de ocupare a receptorilor D2 și presupunând că un grad de ocupare a receptorilor D2 între 60-80% este cel mai adecvat pentru obținerea răspunsului terapeutic și limitarea simptomelor extrapiramidale. În medie, concentrațiile în acest interval s-ar obține cu doze între 1-4 mg pe zi.

Datorită variabilității inter-individuale ridicate a farmacocineticii haloperidolului și datorită relației concentrație-efect, se recomandă ajustarea dozei individuale de haloperidol în funcție de răspunsul pacientului, luând în considerare datele care sugerează un decalaj de 5 zile pentru a obține jumătate din răspunsul terapeutic maxim. În anumite cazuri, poate fi necesară măsurarea concentrațiilor de haloperidol în sânge.

Efecte cardiovasculare

Riscul de prelungire a intervalului QTc crește proporțional cu doza de haloperidol și cu concentrațiile plasmatice ale haloperidolului.

Simptome extrapiramidale

Simptome extrapiramidale pot apărea în intervalul terapeutic, deși frecvența este de obicei mai mare în cazul dozelor care conduc la concentrații mai mari decât cele terapeutice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. La rozătoare, administrarea haloperidolului a demonstrat o scădere a fertilității, teratogenicitate limitată, precum și efecte embrio-toxice.

Într-un studiu pentru evaluarea carcinogenității haloperidolului la șoareci femele, au fost observate creșteri dependente de doză ale adenoamelor hipofizare și ale carcinoamelor glandelor mamare. Aceste tumori pot fi cauzate de antagonismul prelungit al receptorilor dopaminergici D2 și de hiperprolactinemie. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări legate de tumori la rozătoare în ceea ce privește riscul pentru om.

În câteva studii *in vitro* publicate, haloperidolul s-a dovedit a bloca canalul hERG cardiac. Într-un număr de studii *in vivo*, administrarea intravenoasă de haloperidol la unele modele animale a cauzat o prelungire semnificativă a intervalului QTc, la doze în jur de 0,3 mg/kg, producând niveluri plasmatice C_{max} de cel puțin 7 până la 14 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice terapeutice maxime de 1 până la 10 ng/ml care și-au dovedit eficiența la majoritatea pacienților în studiile clinice. Aceste doze intravenoase care prelungesc intervalul QTc nu au produs aritmii. În unele studii la animale, dozele mai mari, de 1 mg/kg sau superioare de haloperidol i.v. au cauzat prelungirea intervalului QTc și/sau aritmii ventriculare la niveluri plasmatice C_{max} de cel puțin 38 până la 137 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice terapeutice care și-au dovedit eficiența la majoritatea pacienților din studiile clinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid lactic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 1 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza-Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1269/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020