

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Haloperidol Arena 1 mg comprimate

Haloperidol Arena 2 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Haloperidol Arena 1 mg

Fiecare comprimat conține haloperidol 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 75 mg.

Haloperidol Arena 2 mg

Fiecare comprimat conține haloperidol 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 150 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Haloperidol Arena 1 mg

Comprimate, rotunde, de culoare alba, cu diametrul de 6 mm, marcate pe una dintre fețe cu cifra 1.

Haloperidol Arena 2 mg

Comprimate, rotunde, de culoare alba, cu diametrul de 8 mm, marcate pe una dintre fețe cu cifra 2.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

- schizofrenie: tratamentul și profilaxia recăderilor;
- psihoze, mai ales de tip paranoid;
- manii, hipomanii;
- tulburări mentale sau comportamentale, incluzând agresivitate, hiperactivitate, vagabondaj, automutilare, la pacienți retardați mental sau cu deteriorări cerebrale organice;
- adjuvant în terapia de scurtă durată a agitației psihomotorii moderate până la severe, hiperexcitabilitate, comportament violent sau impulsiv;
- singultus (sughit) și vărsături netratabile prin alte metode;
- sindrom Tourette și ticuri severe.

Copii peste 3 ani:

- tulburări comportamentale, în special însoțite de hiperactivitate și agresivitate;
- sindrom Tourette;
- schizofrenie.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele trebuie stabilite pentru fiecare pacient în parte. Se recomandă inițierea tratamentului sub strictă supraveghere medicală. Pentru determinarea dozei inițiale trebuie avute în vedere severitatea bolii, vârsta pacientului și eventualul răspuns particular anterior la tratamentul cu alte neuroleptice.

Pacienții vârstnici sau cu stare generală alterată necesită, de obicei, reducerea dozei. Se recomandă inițierea tratamentului cu jumătate din doza uzuală și creșterea treptată până la doza optimă.

Stabilirea dozei implică adesea o creștere a dozei în faza acută și o scădere treptată în faza de menținere, pentru a determina doza minimă eficientă. Doze mari trebuie administrate doar pacienților cu răspuns terapeutic slab la doze mici.

Dacă nu se obține o îmbunătățire a rezultatelor, tratamentul nu va fi continuat mai mult de o lună. Haloperidolul nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 3 ani (risc crescut de reacții extrapiramidale).

Adulți

Schizofrenie, psihoze, manii, hipomanii, tulburări mentale sau comportamentale, agitație psihomotorie, excitație, comportament violent sau impulsiv, deteriorări cerebrale organice

Doza inițială

- simptome moderate: 1,5 – 3,0 mg haloperidol, administrate de 2 sau 3 ori pe zi;
- simptome severe: 3,0 – 5,0 mg haloperidol, administrate de 2 sau 3 ori pe zi.

Doza poate fi crescută până la 10 - 20 mg haloperidol, de 3 ori pe zi în funcție de răspunsul pacientului la tratament.

Aceleași doze inițiale pot fi administrate adolescenților cu schizofrenie rezistenți la tratament, care pot necesita doze de până la 30 mg haloperidol pe zi.

Tratament de întreținere

După obținerea unui nivel satisfăcător de control al simptomelor, doza se reduce treptat până la doza minimă eficientă, de obicei până la 5 sau 10 mg haloperidol pe zi. Se va evita scăderea prea bruscă a dozei.

Notă: răspunsul la tratament în cazul schizofreniei poate apărea cu întârziere, iar după încetarea tratamentului, recăderile pot să apară în săptămâni sau luni.

Agitație și neliniște la pacienți vârstnici

Inițial

1,5 – 3,0 mg haloperidol de 2 sau 3 ori pe zi, crescând treptat până la doza optimă.

Tratament de întreținere

1,5 – 30 mg haloperidol pe zi.

Sindrom Tourette, ticuri severe, sughiț

Inițial

1,5 mg haloperidol, de 3 ori pe zi.

Tratament de întreținere

1,5 – 10 mg haloperidol pe zi.

Copii cu vârsta peste 3 ani

Schizofrenie, tulburări comportamentale

Tratament de întreținere

0,025 – 0,05 mg/kg și zi, dar nu mai mult de 10 mg haloperidol pe zi. Se administrează fracționat, în două prize.

Sindrom Tourette

Tratament de întreținere

Maxim 10 mg haloperidol pe zi, la majoritatea pacienților.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la haloperidol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Deprimarea sistemului nervos, provocată de alcool etilic sau de alte medicamente deprimante centrale.
- Comă.
- Boala Parkinson.
- Leziuni ale ganglionilor bazali.
- Tulburări cardiace semnificative clinic, infarct miocardic acut recent, prelungirea intervalului QT, antecedente de aritmii ventriculare sau torsada vârfurilor, bradicardie semnificativă sau bloc AV grad 2/3, hipokaliemie necorectată, asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.
- Haloperidolul nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 3 ani (risc crescut de reacții extrapiramidale).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate cazuri rare de moarte subită la pacienți cărora li s-au administrat medicație antipsihotică, inclusiv haloperidol.

La pacienții vârstnici cu psihoze în relație cu demență cărora li s-au administrat medicamente antipsihotice, au un risc crescut de deces.

Efecte la nivelul aparatului cardiovascular

Deoarece în timpul tratamentului cu haloperidol s-a observat prelungirea intervalului QT, haloperidolul se va administra cu prudență și numai în caz de strictă necesitate la pacienții cu risc cardiovascular (infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă decompensată, bradicardie <55 bătăi/min, bloc AV grad 2/3, hipokaliemie necorectată, asociere de medicamente cunoscute pentru efectul de prelungire a intervalului QT, antecedente de fibrilație ventriculară sau torsada vârfurilor).

Haloperidolul trebuie administrat cu prudență și numai după evaluarea raportului risc-beneficiu când există în antecedente următoarele afecțiuni sau factori de risc:

- factori de risc pentru aritmii ventriculare, pentru boală cardiacă, antecedente de moarte subită și/sau prelungire QT;
- cardiopatii grave, îndeosebi angină pectorală (risc de hipotensiune arterială tranzitorie și durere anginoasă);
- hemoragie subarahnoidiană;
- tulburări electrolitice necorectate;
- feocromocitom.

Riscul apariției prelungirii QT și/sau aritmiilor ventriculare pot fi crescute în cazul administrării unor doze mari.

Haloperidolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cunoscuți ca metabolizatori lenți ai CYP2D6 și în timpul administrării inhibitorilor izoenzimelor citocromului P450. Administrarea concomitentă cu antipsihotice presupune prudență.

Se recomandă efectuarea ECG înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții, în special la pacienții vârstnici și la pacienții cu antecedente personale sau familiale de boli cardiace. În timpul terapiei se impune monitorizarea ECG (de exemplu la escaladarea dozelor). În timpul tratamentului, doza trebuie scăzută dacă QT este prelungit și haloperidolul se impune să fie întrerupt dacă QTc depășește 500 ms.

Se impune monitorizarea electroliților, în special la pacienții cărora li se administrează diuretice. O creștere de aproximativ 3 ori a riscului pentru evenimentele adverse cerebrovasculare au fost observate în studiile clinice la pacienții cu demență cărora li s-au administrat antipsihotice atipice. Mecanismul nu este cunoscut. Haloperidolul se administrează cu prudență la pacienții cu risc crescut pentru accidente vasculare cerebrale.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

Similar altor medicamente antipsihotice, haloperidolul a fost asociat cu apariția sindromului neuroleptic malign: un răspuns idiosincrazic rar, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară generalizată, instabilitate vegetativă, stare de conștiință alterată, comă, valori serice crescute ale creatin-fosfokinazei. Frecvent, hipertermia este un semn precoce al sindromului. Semnele de instabilitate vegetativă, cum sunt: tahicardia, labilitatea tensiunii arteriale și transpirațiile pot precede hipertermia, acționând ca semne precoce. În aceste cazuri, tratamentul antipsihotic trebuie întrerupt imediat și instituit tratament de susținere adecvat și monitorizare atentă.

Diskinezia tardivă

Similar altor antipsihotice, diskinezia tardivă poate apărea la unii pacienți care au primit tratament pe termen lung sau după întreruperea tratamentului. Sindromul se caracterizează, în principal, prin mișcări involuntare ritmice ale limbii, feței, gurii sau maxilarului. Manifestările pot apărea permanent la unii pacienți. Sindromul poate fi mascat la reinițierea tratamentului, când doza este crescută sau când se trece la alt antipsihotic. Tratamentul trebuie întrerupt cât mai curând posibil.

Simptome extrapiramidale

Similar altor neuroleptice pot apărea simptome extrapiramidale, de exemplu tremor, rigiditate, hipersalivație, bradikinezie, acatizie, distonie acută.

Tulburările extrapiramidale pot fi combătute prin antiparkinsoniene anticolinergice. Administrarea medicației antiparkinsoniene trebuie continuată după întreruperea tratamentului cu haloperidol, dacă excreția antiparkinsonianului este mai rapidă decât cea a haloperidolului (pentru a evita simptomele extrapiramidale).

Medicul trebuie să aibă în vedere posibilitatea creșterii tensiunii intraoculare atunci când haloperidolul se administrează concomitent cu medicamente anticolinergice, inclusiv medicamente antiparkinsoniene.

Convulsii

Au fost raportate apariția convulsiilor. Se impune prudență la pacienții care suferă de epilepsie sau situații care predispun la convulsii (de exemplu sindrom de abstenență la alcool sau afecțiuni cerebrale) deoarece poate să scadă pragul convulsivant.

Afecțiuni hepato-biliare

Întrucât haloperidolul este metabolizat la nivelul ficatului se impune prudență la pacienții cu afecțiuni hepatice. Au fost raportate cazuri de anomalii ale funcției hepatice, în special colestatice.

Afecțiuni endocrine

Tiroxina poate facilita toxicitatea haloperidolului. Terapia antipsihotică la pacienți cu hipertiroidie trebuie utilizată cu prudență și trebuie acompaniată cu tratament pentru a asigura statusul de eutiroidie.

Efectele hormonale ale neurolepticelor includ prolactinemia, care poate determina galactoree, ginecomastie și oligo-sau amenoree. Au fost raportate foarte rare cazuri de hipoglicemie și Sindrom al secreției inadecvate de ADH.

Tromboembolism venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos la administrarea de antipsihotice.

Considerații suplimentare

Se impune prudență la pacienții cu insuficiență renală și feocromocitom.

Haloperidolul trebuie administrat cu prudență și numai după evaluarea raportului risc-beneficiu când există în antecedente următoarele afecțiuni:

- glaucom (poate fi favorizat de efectele anticolinergice);
- afecțiuni respiratorii grave, cum sunt astmul bronșic, emfizemul pulmonar, pneumopatiile acute (deprimare respiratorie);
- insuficiență renală (scade excreția haloperidolului);
- retenție urinară (poate fi favorizată).

În schizofrenie, răspunsul la tratamentul antipsihotic poate fi întârziat. După întreruperea tratamentului cu haloperidol, remisiunea se poate menține timp de săptămâni sau luni. Pentru evitarea reapariției precoce a simptomelor psihotice este preferabil ca întreruperea tratamentului să se facă gradat.

În cazul în care coexistă fenomene psihotice și depresie se recomandă asocierea haloperidolului cu antidepresive.

După întreruperea bruscă a dozelor mari de medicamente antipsihotice s-au semnalat rareori simptome acute de abstenență, care includ greață, vărsături și insomnie. De aceea se recomandă întreruperea treptată a tratamentului.

În cursul tratamentului cronic sau cu doze mari este necesară monitorizarea elementelor figurate sanguine, a eventualelor manifestări precoce ale dischineziei tardive, a manifestărilor de supradozaj sau subdozaj și a funcției hepatice. Tratamentul trebuie întrerupt imediat în cazul în care apare o deprimare semnificativă a hematopoiezei.

Este necesar control stomatologic repetat, în special la adulți și vârstnici, deoarece haloperidolul inhibă secreția salivară (prin efecte anticolinergice periferice), favorizează apariția cariilor, afecțiunilor odontale, candidozei și disconfortului bucal.

Datorită posibilei fotosensibilizări se va evita expunerea la soare sau radiații ultraviolete.

Se recomandă evitarea consumului de alcool etilic.

Trebuie evitate eforturile fizice mari, datorită riscului cardiovascular.

Excipienți

Haloperidol Arena conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp, sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate:

- agoniști dopaminergici (de exemplu, amantadină, bromocriptină, entacaponă, piribendil, ropinirol, pramipexol, apomorfină);

- sultoprida (risc major de aritmii ventriculare, mai ales torsada vârfurilor).

Asocieri nerecomandate

Nu se recomandă administrarea concomitentă de antiaritmice din clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă), antiaritmice din clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), anumite neuroleptice (tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, sulpiridă, amisulpiridă, tiapridă, pimozidă, droperidol) și bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicina i.v., mizolastină, vincamină i.v., datorită riscului major de aritmii ventriculare, mai ales torsada vârfurilor.

De asemenea, halofantrina, pentamidina, sparfloxacina, moxifloxacina, au risc major de aritmii ventriculare, mai ales torsada vârfurilor. Dacă aceste asocieri nu pot fi evitate se recomandă controlul prealabil al intervalului QT și monitorizare ECG continuă și supraveghere clinică.

Diltiazem, verapamil, beta-blocantele, clonidina, guanfacina, digitalicele, anticolinesterazicele (donepezil, rivastigmină, tacrină, galantamină, piridostigmină, neostigmină) prezintă risc de bradicardie și aritmii ventriculare, mai ales torsada vârfurilor. Dacă această asociere este absolut necesară, se va face sub supraveghere clinică și ECG continuă.

Medicamentele hipokaliemiante, cum sunt diureticele hipokaliemiante, laxativele iritante, amfotericină B i.v., glucocorticoizii, tetracosactidul, au risc major de aritmii ventriculare, mai ales torsada vârfurilor. Se recomandă corectarea hipokaliemiei înainte de administrarea medicamentelor și supravegherea clinică, electrolică și ECG continuă.

Asocieri care necesită prudență

Trebuie ținut cont de intenția de a utiliza diferite alte medicamente, inclusiv cele care se eliberează fără prescripție medicală (mai ales decongestive nazale și antialergice).

Principalele interacțiuni sunt cu:

- amfetaminele: haloperidolul scade efectul stimulant al acestora, iar efectele sale antipsihotice pot fi diminuate;

- anticolinergicele și antihistaminicele: potențează efectele anticolinergice ale haloperidolului, cresc tensiunea intraoculară, pot determina tulburări gastro-intestinale (constipație mergând până la ileus paralytic), scad absorbția haloperidolului și îi pot reduce eficacitatea (se impune adaptarea dozei);

- antiepilepticele: haloperidolul favorizează accesul epileptic;

- alcoolul etilic și medicamentele deprimante centrale (sedative, hipnotice, tranchilizante, analgezice opioide): efectele deprimante centrale sunt crescute, risc de deprimare respiratorie și hipotensiune arterială;

- metildopa: risc crescut de reacții adverse nervos centrale;

- levodopa: haloperidolul îi anulează efectele antiparkinsoniene;

- antidepresivele triciclice: prelungirea și intensificarea efectelor sedative și anticolinergice;

Haloperidolul este un inhibitor al CYP2D6. Haloperidolul inhibă metabolizarea antidepresivelor triciclice, de aceea crește concentrația plasmatică a acestor medicamente.

- carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul și rifampicina (inductoare enzimatic), în administrare cronică: scad semnificativ concentrația plasmatică a haloperidolului, făcând necesară creșterea dozelor;

- litiu: risc crescut de tulburări neurologice, se întrerupe imediat tratamentul;

În cazuri rare poate apărea sindromul asemănător encefalopatiei cu simptomele de tipul confuzie, dezorientare, cefalee, tulburări de echilibru. Dacă apar astfel de simptome se impune întreruperea imediată a tratamentului.

- anticoagulantele orale: haloperidolul le scade efectul;

- epinefrina și alte simpatomimetice: haloperidolul antagonizează efectele alfa-adrenergice;

- blocantele terminațiilor simpatice (de exemplu, guanetidina): medicamentul le scade efectul hipotensor.

S-a raportat antagonizarea efectului fenindionei de către haloperidol.

Înainte intervențiilor chirurgicale sau stomatologice utilizarea haloperidolului trebuie anunțată medicului, datorită unor riscuri crescute determinate de unele interacțiuni medicamentoase.

Haloperidolul este metabolizat prin glucuroconjugare și de către izoenzimele citocromului P450 (în special CYP3A4 sau CYP2D6). Inhibarea acestor căi de metabolizare de alte medicamente sau scăderea activității izoenzimei CYP2D6 poate determina creșterea concentrației plasmatice de haloperidol și implicit creșterea riscului pentru evenimentele adverse, incluzând prelungirea QT. În studii de farmacocinetică au fost raportate creșteri mici și moderate ale concentrației haloperidolului în cazul în care haloperidolul a fost administrat concomitent cu medicamente caracterizate ca substrat sau inhibitori ai izoenzimei CYP 3A4 sau 2D6, cum ar fi itraconazol, buspironă, venlafaxină, alprazolam, fluvoxamină, chinidină, fluoxetină, sertralină, clorpromazină și prometazină. O diminuare a activității izoenzimei CYP2D6 poate determina o creștere a concentrației haloperidolului.

Creșterea QTc și a simptomelor extrapiramidale au fost observate în cazul administrării haloperidolului concomitent cu inhibitori metabolici, itraconazolul (400 mg pe zi) și paroxetină (20 mg pe zi). Se impune scăderea dozei haloperidolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța haloperidolului în sarcină nu a fost stabilită. Există unele dovezi de efecte nocive în unele studii efectuate la animale, dar nu în toate studiile. Au fost raportate cazuri izolate de malformații congenitale, ca urmare a expunerii fătului la haloperidol, iar legătura cauzală directă cu haloperidolul nu poate fi exclusă. Simptome extrapiramidale reversibile au fost observate la nou-născuții expuși la haloperidol în uter în ultimul trimestru de sarcină.

Haloperidolul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul terapeutic matern justifică riscul potențial pentru făt, iar doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai mică posibil.

Alăptare

Haloperidolul este excretat în laptele matern și poate determina manifestări extrapiramidale la sugari. Dacă administrarea este considerată absolut necesară, alăptarea trebuie întreruptă.

4.7 Efecte 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 etilic. În acest caz, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în timpul tratamentului cu haloperidol.

4.8 Reacții adverse

La doze mici (1 până la 2 mg pe zi), reacțiile adverse ale haloperidolului sunt rare, ușoare și tranzitorii.

La pacienții cărora li se administrează doze mari, anumite reacții adverse sunt observate mai frecvent.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind 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).

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: leucopenie.

Cu frecvență necunoscută: agranulocitoză, neutropenie, pancitopenie, trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: hipersensibilitate.

Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice.

Tulburări endocrine

Rare: hiperprolactinemie.

Cu frecvență necunoscută: sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hipoglicemie

Tulburări psihice

Foarte frecvente: agitație, insomnie.

Frecvente: depresie, tulburări psihotice.

Mai puțin frecvente: stare de confuzie, scăderea libidoului, pierderea libidoului, neliniște.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: tulburări extrapiramidale, hiperkinezie, cefalee.

Frecvente: diskinezie tardivă, crize oculogire, distonie, dischinezie, acatizie, bradikinezie, hipokinezie, hipertonie, somnolență, față rigidă, tremor, amețeli.

Mai puțin frecvente: convulsii, parkinsonism, akinezie, sedare, rigiditate, contracții musculare involuntare.

Rare: disfuncții motorii, sindrom neuroleptic malign, nistagmus.

Tulburări oculare

Frecvente: tulburări vizuale.

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie.

Cu frecvență necunoscută: torsada vârfurilor, aritmii ventriculare, incluzând fibrilație ventriculară și tahicardie ventriculară, extrasistole.

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune arterială ortostatică și hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee.

Rare: brohospasm.

Cu frecvență necunoscută: edem laringian și laringospasm.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață și vărsături, constipație, xerostomie, hipersecreție salivară.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: anomalii ale funcției hepatice.

Mai puțin frecvente: hepatită, icter.

Cu frecvență necunoscută: insuficiență hepatică acută, colestază.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie.

Mai puțin frecvente: fotosensibilitate, urticarie, prurit, hiperhidroză.

Cu frecvență necunoscută: dermatită exfoliativă și eritem polimorf.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: torticolis, rigiditate musculară, spasme musculare, rigiditate musculo-scheletică

Rare: trismus, spasme musculare.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: retenție urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: tulburări de erecție.

Mai puțin frecvente: amenoree, dismenoree, galactoree, dureri și disconfort la nivelul sânilor.

Rare: menoree, tulburări ale ciclului menstrual, afectarea funcției sexuale.

Cu frecvență necunoscută: priapism, ginecomastie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: tulburări de mers, hipertermie, edem.

Cu frecvență necunoscută: moarte subită, edem facial, hipotermie.

Investigații diagnostice

Frecvente: creșteri și scăderi în greutate.

Rare: prelungirea intervalului QT.

Alte reacții adverse

Au fost raportate reacții adverse cardiace, cum sunt prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, aritmii ventriculare, inclusiv fibrilație ventriculară și tahicardie ventriculară), și stop cardiac. Aceste reacții pot să apară mai frecvent la doze mari și la pacienții predispuși.

Necroză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson au fost raportate la pacienții tratați cu haloperidol. Incidența reală a acestor rapoarte nu este cunoscută.

Cazuri de tromboembolism venos, incluzând embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă, au fost raportate la administrarea medicamentelor antipsihotice, dar cu frecvență 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

Simptome

Manifestările reprezintă o exprimare a efectelor farmacologice cunoscute și a reacțiilor adverse. Cele mai importante sunt: tulburări extrapiramidale severe, hipotensiune arterială, sedare. Simptomele extrapiramidale se manifestă prin rigiditate musculară, tremor localizat sau generalizat. De asemenea, poate să apară hipertensiune arterială.

În cazuri extreme, pacientul intră în comă cu deprimare respiratorie și hipotensiune arterială, care poate fi suficient de severă pentru a determina o stare asemănătoare șocului.

Trebuie avut în vedere riscul apariției aritmiilor ventriculare, posibil asociate cu prelungirea intervalului QT.

Convulsiile pot, de asemenea, să apară.

Tratament

Deoarece nu există antidot specific, se recomandă tratament de susținere a funcțiilor vitale. La pacienții comatoși, degajarea căilor respiratorii trebuie asigurată prin intubație orofaringeană sau endotraheală. Deprimarea respiratorie poate necesita respirație artificială.

Trebuie monitorizate electrocardiograma și semnele vitale, iar monitorizarea trebuie continuată până când electrocardiograma se normalizează. Aritmiile severe trebuie tratate adecvat. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator pot fi contracarate prin perfuzie intravenoasă de fluide, plasmă sau albumină și medicamente vasoconstrictoare, cum sunt: dopamina sau noradrenalina. Adrenalina nu trebuie utilizată, deoarece, în prezența haloperidolului, poate determina hipotensiune arterială severă. În caz de reacții extrapiramidale severe se administrează parenteral antiparkinsoniene (de exemplu, mesilat de benztropină 1-2 mg intramuscular sau intravenos).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Sistemul nervos. Psiholeptice. Neuroleptice (antipsihotice). Derivați de butirofenonă, codul ATC: N05AD01.

Haloperidolul este un antipsihotic activ cu potență mare. Efectul sedativ este moderat, tulburările motorii sunt relativ frecvente și intense. Efectele vegetativolitice sunt minore. Este un antiemetic activ.

Acțiunile farmacodinamice sunt atribuite în principal blocării receptorilor dopaminergici de la nivelul sistemului limbic, nigrostriatului și hipotalamusului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Haloperidolul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal. Datorită metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea este mai mică după administrare orală, comparativ cu administrarea injectabilă intramusculară, încadrându-se într-un interval destul de larg, 44-74% (în medie 60%). Concentrațiile plasmatice atinse de haloperidol sunt supuse unei largi variații interindividuale, dar nu există o relație evidentă între concentrația plasmatică atinsă și eficacitatea terapeutică. Variația se poate datora atât diferențelor de absorbție gastro-intestinală, cât și extinderii metabolizării.

Distribuție

Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 92%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 2-6 ore după administrarea orală. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 12-38 ore după administrare orală. Se distribuie în întregul organism, mai intens în țesutul adipos (datorită lipofilității) și hepatic și mai puțin în creier, rinichi, plămâni, splină și inimă. Trece în laptele matern.

Metabolizare

Este metabolizat la nivel hepatic, cu implicarea CYP3A4 și CYP2D6 căile de metabolizare incluzând N-dealchilare oxidativă a nucleului piperidinic cu formare de acizi florofenilcarbonici și metaboliți piperidini, inactivi și reducere a grupării cetonice, cu formarea de hidroxi-haloperidol, alcool denumit haloperidol redus. Activitatea metabolitului redus al haloperidolului pare a fi semnificativ scăzută față de substanța-mamă, dar există unele dovezi privind reoxidarea acestuia la haloperidol. Unele studii indică posibilitatea ca pacienții care nu răspund la tratamentul cu haloperidol să prezinte o concentrație plasmatică mai înaltă de haloperidol redus.

Metaboliții piridinici formați prin oxidarea haloperidolului și eliminați pe cale urinară sunt suspecți de acțiune neurotoxică similară MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, un contaminant al analogului de petidină MPPP (1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine), utilizat ca drog, care determină parkinsonism ireversibil).

Excreție

Este excretat pe cale urinară, biliară și fecală; există dovezi ale recirculării enterohepatice. Deși excreția începe destul de rapid, numai 20-60% din doza administrată este excretată (în special sub formă de metaboliți), timp de o săptămână, valori detectabile rămânând prezente timp de câteva săptămâni. Aproximativ 1% din doza administrată este excretată pe cale urinară, sub formă nemetabolizată. Aproximativ 15% din doza administrată oral se elimină prin materii fecale după excreția biliară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat riscuri deosebite pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitatea dozelor repetate, genotoxicitate și potențial carcinogenic.

Datele din tabelul de mai jos indică un interval larg de siguranță, între valorile DL₅₀ determinate în studiile de toxicitate acută la animale și dozele recomandate la om: De exemplu: în cazul administrării orale, DL₅₀ cele mai mici (la câine: 90 mg/kg) și cele mai mari (la șobolan: 850 mg/kg) sunt de 300, respectiv de 2833 de ori mai mari decât doza maximă zilnică orală recomandată unui adult cu greutate corporală medie (0,3 mg/kg).

Valori DL ₅₀ (mg/kg) în studii de toxicitate acută, în funcție de căile de administrare			
Specia	Intravenoasă	Subcutanată	Orală
Șoarece	13	54	144
Șobolan	22	63	850
Hamster	nu sunt date	nu sunt date	405
Iepure	8	nu sunt date	nu sunt date
Câine	18	>80	90

Carcinogenitatea, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile efectuate la șobolan după administrarea de haloperidol în doze de 5 mg/kg și zi (doze de 5 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, raportat la suprafața corporală), timp de 2 ani, nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

La femelele de șoarece s-a constatat o creștere semnificativă a incidenței neoplaziei mamare și a incidenței totale a tumorilor după administrarea orală de haloperidol în doze de 1,25 și 5 mg/kg și zi (mai puțin de și aproximativ dublul dozei maxime recomandate pentru uz uman, raportat la suprafața corporală), precum și o creștere a neoplaziei glandelor pituitare la doze de 5 mg/kg și zi. Efectele carcinogenice nu s-au evidențiat la șoarecii de sex masculin.

La femelele de șoarece, secundar administrării subcutanate de haloperidol în perioada preovulatorie s-au evidențiat întâzieri ale implantării, clivaj și formare de blastocel.

La șobolanii masculi, administrarea orală a haloperidolului înainte de împerechiere a determinat reducerea fertilității, creșterea pierderilor pre-implantare și a indus modificări histopatologice ale organelor de reproducere.

După administrarea intraperitoneală a haloperidolului la femelele de șobolan de la începutul sarcinii până la înțarcare, s-a constatat reducerea frecvenței ejaculării la descendenți.

La femele de șobolan, hamster și șoarece gestante, administrarea haloperidolului în timpul organogenezei a determinat reacții adverse la descendenți, incluzând embrioletalitate, defecte ale tubului neural, palatoschisis, masă cerebrală scăzută, masă corporală scăzută și modificări comportamentale. Importanța clinică a acestor constatări pentru expunerea la dozele terapeutice nu este clarificată. Se recomandă utilizarea haloperidolului în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc riscurile. Tratamentul trebuie administrat în doza cea mai mică și cu durata cea mai scurtă posibilă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Talc
Stearat de magneziu

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu nr.31, sector 2, cod 024022
București, România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5996/2013/01
5997/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2013