

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

HALOPERIDOL-RICHTER 2 mg/ml picături orale, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru (20 de picături) conține haloperidol 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: p-hidroxibenzoat de metil (E 218) 0,5 mg și p-hidroxibenzoat de n-propil (E 216) 0,05 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale, soluție.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Adulți:

- Schizofrenie: tratamentul simptomelor și prevenirea recăderilor.
- Alte psihoze: în special de tip paranoid.
- Manie și hipomanie.
- Tulburări psihice sau comportamentale precum agresivitate, hiperactivitate și automutilare la pacienții cu retard mental și la cei cu traume cerebrale organice.
- Pe termen scurt, ca adjuvant în controlul agitației psihomotorii moderate până la severe, al surescitării și al comportamentului periculos, violent sau impulsiv.
- Singultus (sughit) intractabil.
- Neliniște și agitație la vârstnici.
- Sindromul Gilles de la Tourette și ticuri severe.

La copii cu vârsta peste 3 ani în:

- Tulburări de comportament în copilărie, în special în cele asociate cu hiperactivitate și agresivitate.
- Sidromul Gilles de la Tourette.
- Schizofrenie cu debut în copilărie.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrare orală.

20 picături orale, soluție conțin 2 mg haloperidol.

Administrarea se face sub supraveghere medicală. Doza trebuie ajustată individual. La determinarea dozei trebuie luate în considerare vârsta pacientului, severitatea simptomatologiei și răspunsul pacientului la tratamentele anterioare cu alte neuroleptice.
Trebuie administrată doza minimă eficace pentru fiecare pacient.

Întreruperea tratamentului trebuie făcută treptat, în special în cazul administrării dozelor mari.

La pacienții vârstnici, debilitați sau cu reacții adverse anterioare la neuroleptice poate fi necesară administrarea unor doze mai mici de haloperidol. În aceste cazuri ca doză inițială se administrează aproximativ jumătate din doza adultului, apoi această doză se ajustează treptat până la obținerea efectului dorit.

Adulți

Psihoze și tulburări de comportament asociate

Doza inițială

Simptomatologie moderată: 1,5 – 3 mg de 2 - 3 ori pe zi.

Simptomatologie severă/rezistență la tratament: 3 – 5 mg de 2 – 3 ori pe zi.

Aceeași doză inițială poate fi administrată și la adolescenți, iar pacienții cu schizofrenie rezistentă pot necesita doze de până la 30 mg pe zi.

Doză de întreținere

După obținerea unui control adecvat al simptomelor, doza trebuie scăzută treptat până la doza minimă eficace (de obicei 5 – 10 mg pe zi). Trebuie evitată scăderea bruscă a dozelor.

Tratamentul agitației la pacienții vârstnici

Doza inițială este de 1,5 – 3 mg de 2 – 3 ori pe zi, apoi doza se ajustează treptat, în funcție de necesitate, până la obținerea unei doze de întreținere eficace (1,5 – 3 mg pe zi).

Sindromul Gilles de la Tourette, ticuri severe, singultus

Doza inițială este de 1,5 mg de 3 ori pe zi, apoi doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului. Ca doză de întreținere pot fi necesare 10 mg haloperidol pe zi.

Copii cu vârsta sub 3 ani

Haloperidolul nu este recomandat la copii cu vârsta sub 3 ani (risc crescut de reacții extrapiramidale).

Copii cu vârsta peste 3 ani

Tulburări comportamentale, schizofrenie

Doza de întreținere este de 0,025 – 0,05 mg/kg și zi, în două prize (dimineața și seara). Doza maximă admisă este de 10 mg pe zi.

Sindromul Gilles de la Tourette

La majoritatea pacienților doza de întreținere este de până la 10 mg pe zi.

Soluția se poate administra ca atare, diluată într-un lichid sau cu alimente. Administrarea cu lapte sau alimente reduce reacțiile adverse gastrice (nu trebuie administrat cu ceai sau cafea).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la haloperidol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Comă.
- Deprimarea sistemului nervos central.

- Boala Parkinson.
- Leziuni ale ganglionilor bazali.
- Tulburări cardiace semnificative clinic, prelungirea intervalului QT, aritmii cardiace. Similar altor neuroleptice, haloperidolul poate să determine rar prelungirea intervalului QT. De aceea, administrarea haloperidolului este contraindicată pacienților cu afecțiuni cardiace semnificative clinic, cum sunt infarct miocardic acut recent, insuficiență cardiacă decompensată, aritmii tratate cu antiaritmice de clasa IA și III, prelungirea intervalului QTc, antecedente de aritmii ventriculare sau torsada vârfurilor, bradicardie semnificativă clinic, bloc cardiac de gradul 2 sau 3 și hipokalemie necorectată.
- Haloperidolul nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale

La pacienții tratați cu medicamente antipsihotice, inclusiv haloperidol, s-au semnalat cazuri rare de moarte subită.

Mortalitate crescută la pacienții vârstnici cu demență

Datele din două studii observaționale largi au arătat că pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice sunt supuși unui risc ușor crescut de deces în comparație cu cei care nu primesc astfel de medicamente.

Haloperidol Richter nu este autorizat pentru a fi utilizat în tratamentul tulburărilor de comportament asociate demenței.

Efecte cardiovasculare

Pe lângă cazurile rare de moarte subită s-au raportat, foarte rar, cazuri de prelungire a intervalului QT și/sau aritmii ventriculare asociate utilizării de haloperidol. Acestea pot apărea mai frecvent la pacienții predispuși și în cazul utilizării unor doze mari.

Înainte de inițierea tratamentului cu haloperidol, trebuie făcută o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu și pacienții care prezintă factori de risc pentru afecțiuni cardiace, cum sunt aritmii ventriculare, antecedente familiale de moarte subită și/sau prelungire a intervalului QT; dezechilibre electrolitice necorectate; hemoragie subarahnoidală; deprivare de alimente sau abuz de alcool trebuie atent monitorizați (monitorizarea ECG și a kaliemiei), în special în faza inițială a tratamentului pentru a obține niveluri plasmatiche constante. Riscul de prelungire a intervalului QT și/sau aritmii ventriculare poate crește în cazul dozelor mari (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Haloperidolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cunoscuți ca metabolizatori lenți ai CYP2D6 și în timpul administrării inhibitorilor izoenzimelor citocromului P450. Trebuie evitată administrarea în asociere cu alte antipsihotice (vezi pct. 4.5).

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. Necesitatea monitorizării ECG în timpul tratamentului (de exemplu la escaladarea dozei) trebuie stabilită pentru fiecare individ. Doza trebuie scăzută dacă în timpul tratamentului apare prelungirea intervalului QT și tratamentul cu haloperidol trebuie întrerupt dacă intervalul QTc depășește 500 miliseunde.

Se recomandă monitorizarea periodică a electroliților, în special la pacienții cărora li se administrează diuretice sau în cazul existenței concomitente a altor afecțiuni.

În studiile clinice randomizate, placebo-controlate s-a observat o creștere de aproximativ 3 ori a riscului de evenimente adverse cerebrovasculare asociată cu utilizarea unor antipsihotice atipice la pacienții cu demență. Mecanismul acestei creșteri a riscului nu este cunoscută. Nu poate fi exclusă existența unui risc crescut asociat altor antipsihotice la alte populații de pacienți. Haloperidolul se administrează cu prudență la pacienții cu risc crescut pentru accidente vasculare cerebrale.

Sindromul neuroleptic malign

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 conștiență alterată. Frecvent, hipertermia este un semn precoce al sindromului.

Tratamentul antipsihotic trebuie întrerupt imediat și trebuie luate măsuri de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare atentă.

Dischinezia 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. La unii pacienți manifestările pot fi permanente. 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, bradichinezie, acatizie, distonie acută.

Medicamentele antiparkinsoniene de tip anticolinergic pot fi prescrise după necesități, dar nu trebuie prescrise de rutină ca o măsură preventivă. Dacă este necesară administrarea în asociere a medicației antiparkinsoniene, acesta trebuie continuată după întreruperea tratamentului cu haloperidol, dacă excreția medicamentului antiparkinsonian este mai rapidă decât cea a haloperidolului, pentru a evita apariția sau agravarea simptomelor extrapiramidale.

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

Convulsii

S-au semnalat cazuri de convulsii declanșate de haloperidol. Se recomandă precauție în cazul pacienților cu epilepsie și în situații care predispun la convulsii (de exemplu sindrom de abținere alcoolică și leziuni cerebrale), deoarece poate să scadă pragul convulsivant.

Efecte hepato-biliare

Se recomandă prudență la pacienții cu afecțiuni hepatice, deoarece haloperidolul se metabolizează în ficat. S-au raportat izolat valori anormale ale testelor funcțiilor hepatice sau cazuri de hepatită, cel mai frecvent colestatică. În cursul tratamentului cronic se recomandă monitorizarea funcției hepatice.

Efecte endocrine

La pacienții cu hipertiroidie tratamentul antipsihotic trebuie utilizat cu deosebită prudență și trebuie însoțit întotdeauna de un tratament care să asigure statusul de eutiroidie.

Efectele hormonale ale medicamentelor antipsihotice includ hiperprolactinemie, care poate determina galactoree, ginecomastie, oligo- și amenoree. Foarte rar, au fost raportate cazuri de hipoglicemie și sindrom al secreției inadecvate de ADH (SIADH).

Tromboembolism venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV), asociate administrării cu medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc pentru TEV, înaintea și în timpul tratamentului cu haloperidol trebuie identificați toți factorii de risc pentru TEV și trebuie luate măsuri preventive.

Considerații suplimentare

În schizofrenie răspunsul la tratamentul antipsihotic poate fi întârziat. De asemenea, recurența simptomelor după întreruperea tratamentului cu haloperidol poate să devină aparentă numai după săptămâni sau luni. Foarte rar, după întreruperea bruscă a dozelor mari de medicamente antipsihotice, s-au semnalat simptome acute de sevraj, care includ greață, vărsături și insomnie. Este posibilă recăderea, de aceea se recomandă întreruperea treptată a tratamentului.

Similar tuturor agenților antipsihotici, haloperidolul nu trebuie utilizat în monoterapie în cazurile unor tulburări complexe de psihoză cu depresie, dacă predomină depresia. În aceste cazuri se recomandă asocierea haloperidolului cu antidepressive.

Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală și feocromocitom.

Deoarece conține p-hidroxibenzoați, Haloperidol-Richter poate provoca reacții alergice, chiar întârziate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea haloperidolului în asociere cu medicamente care prelungesc intervalul QT poate crește riscul de aritmie ventriculară, inclusiv torsada vârfurilor. De aceea, utilizarea concomitentă a acestor medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Astfel de medicamente includ unele antiaritmice: cele de clasa IA (chinidină, disopiramidă și procainamidă) și de clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă și bretiliu), unele medicamente antimicrobiene (sparfloxacină, moxifloxacină, eritromicină IV), antidepressivele triciclice (de exemplu amitriptilină), unele antidepressive tetraciclice (de exemplu maprotilină), alte neuroleptice (de exemplu fenotiazine, pimozidă, sertindol), unele antihistaminice (de exemplu terfenadină), cisapridă, și unele antimalarice, cum ar fi chinină și meflochină. Această listă nu este completă.

Administrarea haloperidolului în asociere cu medicamente care determină dezechilibru electrolitic poate crește riscul aritmiei ventriculare și, de aceea nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Diureticele, în special cele care determină hipokaliemie, trebuie evitate, dar, dacă totuși este necesar, se preferă diureticele care economisesc potasiu.

Haloperidolul este metabolizat pe mai multe căi, inclusiv prin glucuronidare și metabolizare prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP3A4 sau CYP2D6). Inhibarea metabolizării pe aceste căi de către alte medicamente sau o scădere a activității enzimatice a CYP2D6 poate să determine concentrații crescute ale haloperidolului și risc crescut de evenimente adverse, inclusiv prelungirea intervalului QT. În studii farmacocinetice, s-au raportat creșteri ușoare sau moderate ale concentrației haloperidolului, în cazul administrării concomitente cu medicamente considerate substrat al izoenzimelor CYP3A4 sau CYP2D6 sau cu medicamente inhibitoare ale acestor izoenzime, cum sunt itraconazol, buspironă, venlafaxină, alprazolam, fluvoxamină, chinină, fluoxetină, sertralină, clorpromazină și prometazină. La administrarea haloperidolului în asociere cu o combinație de inhibitori metabolici, și anume ketoconazol (400 mg pe zi) și paroxetină (20 mg pe zi), au fost observate creșteri ai intervalului QTc și simptome extrapiramidale. Poate fi necesară scăderea dozei de haloperidol.

Efectele altor medicamente asupra haloperidolului

Asocierea haloperidolului cu tratamente de lungă durată cu medicamente inductoare enzimatice (cum sunt carbamazepină, fenobarbital și rifampicină), determină scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale haloperidolului. Din acest motiv, dacă este necesar, în timpul tratamentului în asociere dozele de haloperidol trebuie ajustate. După întreruperea administrării acestor inductoare enzimatice, poate fi necesară reducerea dozelor de haloperidol.

Valproatul de sodiu, care inhibă glucuronidarea, nu afectează concentrațiile plasmatice ale haloperidolului.

Efectele haloperidolului asupra altor medicamente

Similar tuturor neurolepticelor, haloperidolul potențează deprimarea sistemului nervos central (SNC) produsă de alte deprimante nervos centrale: alcool etilic, hipnotice, sedative sau analgezice opioide. În cazul asocierii cu metildopa s-a raportat efect marcat asupra SNC.

Haloperidolul poate antagoniza acțiunea adrenalinei și a altor agenți simpatomimetici și poate inversa acțiunea antihipertensivă a blocanților adrenergici, precum guanetidina.

Haloperidolul poate reduce efectele antiparkinsoniene ale levodopa.

Haloperidolul, fiind un inhibitor al CYP2D6, inhibă metabolizarea antidepressivelor triciclice crescând astfel concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente.

Alte forme de interacțiune

Rar, în cazul administrării în asociere a haloperidolului cu litiu, s-a raportat un sindrom de tip encefalopatic. Este încă neclar dacă aceste cazuri reprezintă o entitate clinică distinctă sau dacă sunt, de fapt, cazuri de sindrom neuroleptic malign și/sau neurotoxicitate a litiului. Semnele acestui sindrom includ confuzie, dezorientare, cefalee, tulburări de echilibru și somnolență. Un raport despre apariția unor tulburări EEG asimptomatice, asociate utilizării concomitente de haloperidol și litiu, a sugerat necesitatea monitorizării EEG în timpul tratamentului combinat. În cazul utilizării concomitente cu litiu, haloperidolul trebuie utilizat în doză minimă eficientă și nivelurile de litiu trebuie monitorizate și menținute sub 1 mmol/l. Dacă apar simptome ale sindromului encefalopatic, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

A fost raportată antagonizarea efectului anticoagulant al fenindionei de către haloperidol.

Poate fi nevoie de creșterea dozelor de anticonvulsivante din cauza scăderii pragului convulsivant.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Siguranța administrării haloperidolului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. În unele studii la animale au fost evidențiate efecte dăunătoare. În urma expunerii fetale la haloperidol au fost raportate malformații congenitale pentru care nu poate fi exclusă o relație cauzală cu haloperidol. La nou-născuții expuși la haloperidol în timpul ultimului trimestru de sarcină au fost observate simptome extrapiramidale reversibile. Haloperidolul poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă beneficiile anticipate justifică potențialele riscuri asupra fătului, iar doza administrată trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă.

Haloperidolul se excretă în laptele matern. La sugari au apărut cazuri izolate de simptome extrapiramidale. Dacă utilizarea haloperidolului este absolut necesară, trebuie întreruptă alăptarea.

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

Haloperidolul poate să determine într-o anumită măsură sedare și scăderea vigilenței, mai ales în cazul utilizării dozelor mari și la inițierea tratamentului. Aceste efecte pot fi potențate de alcool și alte deprimante ale SNC. Pacienții trebuie sfătuiți ca în timpul tratamentului să nu participe la activități care necesită vigilență, cum ar fi conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor, până când nu se cunoaște sensibilitatea lor individuală la tratament.

4.8 Reacții adverse

Datele prezentate mai jos acoperă toate formulările de haloperidol, inclusiv cea cu decanoat de haloperidol.

Siguranța administrării haloperidolului a fost evaluată la 284 pacienți tratați cu haloperidol care au participat la 3 studii placebo-controlate, și la 1295 pacienți tratați cu haloperidol care au participat la 16 studii clinice dublu-orb controlate cu comparator activ. Siguranța administrării decanoatului de haloperidol a fost evaluată la 410 pacienți care au participat la 3 studii clinice comparative (un studiu comparând haloperidolul cu flufenazină și două studii comparând decanoatul cu forma orală), 9 studii deschise și un studiu doză-răspuns. Pe baza rezultatelor acestor studii reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (incidența exprimată în procente) sunt: tulburări extrapiramidale (34), insomnie (19), agitație

(15), hiperchinezie (13), cefalee (12), tulburări psihotice (9), depresie (8), scăderea greutateii corporale (8), hipotensiune ortostatică (7) și somnolență (5).

Următoarele reacții adverse au fost observate în cursul studiilor clinice și al supravegherii post-marketing. În tabelul de mai jos sunt incluse și reacțiile adverse menționate anterior. 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).

| Aparate, sisteme și organe | Reacții adverse Categorii de frecvență | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări hematologice și limfatice | | | Leucopenie | | Agranulocitoză, neutropenie, pancitopenie, trombocitopenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | Hipersensibilitate | | Reacție anafilactică |
| Tulburări endocrine | | | | Hiperprolactinemie | Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | | | Hipoglicemie |
| Tulburări psihice | Agitație, insomnie | Depresie, tulburări psihotice | Confuzie, scăderea libidoului, lipsa libidoului, neliniște | | |
| Tulburări ale sistemului nervos | Tulburări extrapiramidale hiperchinezie, cefalee | Dischinezie tardivă, criză oculogiră, distonie, dischinezie, acatizie, bradichinezie, hipochinezie, hipertonie, somnolență, față rigidă de mască, tremor, amețeală | Convulsii, parkinsonism, achinezie, rigiditate în roată dințată, sedare, contracții musculare involuntare | Disfuncție motorică, sindrom neuroleptic malign, nistagmus | |
| Tulburări oculare | | Tulburări de vedere | Vedere încetșată | | |
| Tulburări cardiace | | | Tahicardie | | Fibrilație ventriculară, torsada vârfurilor, tahicardie |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|
| | | | | | ventriculară, extrasistole |
| Tulburări vasculare | | Hipotensiune ortostatică, hipotensiune arterială | | | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | Dispnee | Bronhospas m | Edem laringian, laringospasm |
| Tulburări gastro-intestinale | | Constipație, xerostomie, hipersecreție salivară, greață, vărsături | | | |
| Tulburări hepatobiliare | | Teste funcționale hepatice anormale | Hepatită, icter | | Insuficiență hepatică acută, colestază |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Erupții cutanate tranzitorii | Reacție de fotosensibilitate, urticarie, prurit, hiperhidroză | | Vasculită leucocitoclastică, dermatită exfoliativă |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | Torticolis, rigiditate musculară, spasm muscular, rigiditate musculo-scheletală | Trismus, convulsii | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | Retenție urinară | | | |
| Tulburări ale aparatului genital și ale sânului | | Disfuncție erectilă | Amenoree, dismenoree, galactoree, senzație de disconfort la nivelul sânului, durere la nivelul sânului | Menoragie, tulburări menstruale, disfuncție sexuală | Ginecomastie, priapism |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | Tulburări de mers, hipertermie, edem | | Moarte subită, edem facial, hipotermie |
| Investigații diagnostice | | Creșterea greutății corporale, scăderea | | Prelungirea intervalului QT al ECG | |

| | | | | | |
|--|--|---------------------|--|--|--|
| | | greutății corporale | | | |
|--|--|---------------------|--|--|--|

Informații suplimentare

Au fost raportate tulburări cardiace cum sunt prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, aritmie ventriculară (inclusiv fibrilație ventriculară și tahicardie ventriculară) și stop cardiac. Aceste reacții apar cel mai frecvent la doze mari și la pacienții predispuși.

Au fost raportate cazuri de necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson. Incidența reală a acestor cazuri nu este cunoscută.

Au fost raportate cu frecvență necunoscută cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă asociate cu administrarea medicamentelor antipsihotice.

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

În general, manifestările supradozajului cu haloperidol reprezintă o exagerare a efectelor sale farmacologice. Cele mai importante sunt: tulburări extrapiramidale severe, hipotensiune arterială și indiferență psihică cu tranziție către somn. Trebuie luat în considerare riscul aritmiilor ventriculare, posibil asociate cu prelungirea intervalului QT. Pacientul poate intra în comă cu deprimare respiratorie și hipotensiune arterială, care poate fi atât de gravă încât să producă o stare asemănătoare șocului. Paradoxal, este mai posibil să apară hipertensiune arterială decât hipotensiune arterială. De asemenea, pot să apară convulsii.

Tratament

Nu există antidot specific pentru haloperidol. Dacă este necesar, trebuie asigurată o cale respiratorie liberă și menținută cu ajutorul ventilației mecanice. Ținând cont de raportările izolate de aritmie, se recomandă în mod special monitorizarea ECG. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie contracarate prin expansiunea volumului plasmatic și prin alte măsuri adecvate. Adrenalina nu trebuie utilizată. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție timp de 24 de ore sau mai mult, fiind necesare menținerea temperaturii corporale și un aport adecvat de lichide.

În cazul unor reacții extrapiramidale severe, trebuie administrată o medicație antiparkinsoniană corespunzătoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Haloperidolul acționează ca un antagonist al receptorilor dopaminergici centrali. Prezintă și o activitate anticolinergică și se leagă de receptorii opioizi. Acționează, de asemenea, pe receptorii dopaminergici periferici.

Haloperidolul este un antipsihotic activ cu potență mare. Acțiunile farmacodinamice sunt atribuite în principal blocării receptorilor dopaminergici la nivelul sistemelor dopaminergice din creier.

Ca o consecință directă a efectului de blocare a dopaminei, la nivelul central, haloperidolul are atât acțiune incisivă asupra ideilor delirante și halucinațiilor (probabil datorită interacțiunilor la nivelul țesutului mezocortical și limbic), cât și acțiune pe ganglionii bazali (corpi nigrostriati). Haloperidolul determină sedare psihomotorie moderată, care explică efectul său favorabil în manie și alte stări agitaționale (vezi pct. 4.1).

Acțiunea pe ganglionii bazali stă la baza efectelor motorii extrapiramidale (distonie, acatizie, parkinsonism), tulburările motorii fiind relativ frecvente și intense. Acțiunile antidopaminergice periferice explică efectul său antiemetic (pe calea zonei chemoreceptoare), relaxarea sfincterului gastrointestinal și creșterea prolactinei (prin inhibarea activității factorului inhibitor al prolactinei (PIF – dopamină) la nivelul adenohipofizei).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Haloperidolul se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime ale haloperidolului se realizează în 2 - 6 ore de la administrarea orală. Biodisponibilitatea după administrarea orală este de circa 38 – 86% (în medie 58%). Răspunsul terapeutic se obține la concentrații plasmatice de haloperidol între 4μg/l și 20 – 25 μg/l.

Distribuție

Haloperidolul se distribuie rapid în țesuturile extravasculare, mai ales în ficat și țesut adipos. Se leagă de proteine plasmatice în proporție de 92%. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție (V_d) este de $7,9 \pm 2,5$ l/kg. Haloperidolul traversează ușor bariera hematoencefalică.

Metabolizare și eliminare

Epurarea se face prin metabolizare, cu formare de metaboliți inactivi. Timpul de înjumătățire mediu este de aproximativ 20 ore (12 - 38 ore). Excreția se face prin scaun (60%) și urină (40%). Aproximativ 1% din doza administrată se excretă sub formă nemodificată prin urină.

S-a observat o variabilitate interindividuală mare, dar o variabilitate individuală mică a concentrațiilor plasmatice și a majorității parametrilor farmacocinetici ai haloperidolului. Ca și în cazul altor medicamente care sunt metabolizate în ficat, această variabilitate poate fi explicată parțial prin activitatea căii metabolice de oxidare / reducere reversibile din ficat. Alte căi metabolice includ N-dezalchilarea oxidativă și glucuronoconjugarea.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Datele din tabelul 1 indică un interval larg de siguranță, între valorile DL_{50} din studiile de toxicitate acută la animale și dozele recomandate la om. De exemplu, în cazul administrării orale DL_{50} cele mai mici (la șoarece 71 mg / kg) și cele mai mari (la șobolan 128 mg / kg) sunt de 237 și respectiv 427 de ori mai mari decât doza maximă zilnică orală recomandată unui adult cu greutate corporală medie (0,3 mg / kg).

Tabelul 1

| Valori DL_{50} (mg / kg) în studii de toxicitate acută, în funcție de căile de administrare | | | |
|---|-------------------|-------------------|-------------|
| Specie | Intravenos | Subcutanat | Oral |
| Șoarece | 13 | 41 | 71 |
| Șobolan | 15 | nu sunt date | 128 |

| | | | |
|--------|----|--------------|--------------|
| Iepure | 8 | nu sunt date | nu sunt date |
| Câine | 18 | >80 | 90 |

Toxicitate cronică

În urma administrării haloperidolului timp de 12 luni pe cale orală la șobolan, s-au observat modificări degenerative la nivelul sistemului nervos.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Toxicitatea asupra funcției de reproducere s-a evaluat în urma administrării haloperidolului la șoarece, șobolan și câine. Administrat în doze cuprinse între 0,5 și 9 mg / kg, pe diferite căi s-au observat avort, scăderea numărului de pui, malformații congenitale și tulburări de comportament.

Genotoxicitate, carcinogenitate

Studiile *in vitro* nu au pus în evidență efecte mutagene și carcinogene ale haloperidolului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)
Acid lactic
Apă purificată.

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 un flacon picurător din sticlă brună conținând 10 ml picături orale, soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8349/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2015