

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Haloperidol HF, 2 mg, tablete



Haloperidol HF, 10 mg, tablete

INN: haloperidol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Haloperidol HF, 2 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 2 mg haloperidola.

Haloperidol HF, 10 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 10 mg haloperidola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Haloperidol HF, 2 mg, tablete:

Bele, skoro ravne tablete sa dve unakrsne podeone linije na jednoj strani.

Haloperidol HF, 10 mg, tablete:

Svetlo zelena, okrugla, skoro ravna tableta sa podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli pacijenti starosti 18 godina ili više

- Terapija shizofrenije i shizoafektivnih poremećaja.
- Akutna terapija delirijuma kada nefarmakološke terapije nisu imale uspeha.
- Terapija umerenih do teških maničnih epizoda povezanih sa bipolarnim poremećajem tip I
- Terapija akutne psihomotorne agitacije povezane sa psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I.
- Terapija dugotrajne agresije i psihotičkih simptoma kod pacijenta sa umerenom do teškom Alchajmerovom demencijom i vaskularnom demencijom kada nefarmakološke terapije nisu imale uspeha i kada postoji rizik od nanošenja povreda sebi ili drugima.
- Terapija poremećaja sa tikovima, uključujući Turetov sindrom (*Gilles de la Tourette*-ov sindrom), kod pacijenata sa teškim oštećenjem kada obrazovne, psihološke i druge farmakološke terapije nisu imale uspeha.

- Terapija blage do umerene horeje kod Huntingtonove bolesti, kada drugi lekovi nisu delotvorni ili ih pacijent ne podnosi.

Pedijatrijski pacijenti

Terapija:

- shizofrenije kod adolescenata uzrasta od 13 do 17 godina kada druge farmakološke terapije nisu imale uspeha ili kada ih pacijent ne podnosi;
- dugotrajne, teške agresije kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina sa autizmom ili pervazivnim razvojnim poremećajima, kada druge terapije nisu imale uspeha ili kada ih pacijent ne podnosi;
- poremećaja sa tikovima, uključujući Turetov sindrom (*Gilles de la Tourette-ov sindrom*), kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina sa teškim oštećenjem kada obrazovne, psihološke i druge farmakološke terapije nisu imale uspeha.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučuje se mala početna doza, koja se kasnije može prilagoditi u zavisnosti od odgovora pacijenta. Pacijenti se uvek moraju održavati uz primenu najmanje efektivne doze (videti odeljak 5.2).

Preporuke za doziranje Haloperidol HF tableta su navedene u Tabeli 1.

Tabela 1: Preporuke za doziranje kod odraslih odrasle starosti 18 godina i više

Terapija shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja • Od 2 do 10 mg/dan oralno, u obliku pojedinačne doze ili u 2 podeljene doze. Kod pacijenata sa prvom epizodom shizofrenije odgovor se obično javlja sa dozama od 2 do 4 mg/dan, dok pacijentima sa višestrukim epizodama shizofrenije mogu biti potrebne doze do 10 mg/dan. • Prilagođavanja doze se mogu vršiti na svakih 1 - 7 dana. • Doze veće od 10 mg/dan kod većine pacijenata nisu pokazale veću efikasnost u odnosu na manje doze i mogu izazvati povećanu incidencu ekstrapiramidalnih simptoma. Kada se razmatraju doze veće od 10 mg/dan, treba izvršiti individualnu procenu odnosa koristi i rizika. • Maksimalna doza je 20 mg/dan zbog toga što mogući bezbednosni problemi prevazilaze kliničke koristi terapije većim dozama.
Akutna terapija delirijuma kada nefarmakološke terapije nisu imale uspeha • Od 1 do 10 mg/dan oralno, u obliku pojedinačne doze ili u 2 - 3 podeljene doze. • Terapiju treba započeti najnižom mogućom dozom koju treba prilagođavati u koracima, u intervalima od 2 do 4 sata, ako se agitacija nastavi, do maksimalne doze od 10 mg/dan.
Terapija umerenih do teških maničnih epizoda povezanih sa bipolarnim poremećajem tip I • Od 2 do 10 mg/dan oralno, u obliku pojedinačne doze ili u 2 podeljene doze. • Prilagođavanja doze se mogu vršiti na svakih 1 - 3 dana. • Doze veće od 10 mg/dan kod većine pacijenata nisu pokazale veću efikasnost u odnosu na manje doze i mogu izazvati povećanu incidencu ekstrapiramidalnih simptoma. Kada se razmatraju doze veće od 10 mg/dan, treba izvršiti individualnu procenu odnosa koristi i rizika. • Maksimalna doza je 15 mg/dan zato što mogući bezbednosni problemi prevazilaze kliničke koristi terapije većim dozama. • Nastavak primene leka Haloperidol HF treba proceniti u ranoj fazi terapije (videti odeljak 4.4).
Terapija akutne psihomotorne agitacije povezane sa psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tip I

• Od 5 do 10 mg oralno, po potrebi se može ponoviti nakon 12 sati, do maksimalne doze od 20 mg/dan. • Nastavak primene leka Haloperidol HF treba proceniti u ranoj fazi terapije (videti odeljak 4.4). • Kada se prelazi sa intramuskularne injekcije haloperidola, oralnu primenu leka Haloperidol HF treba uvesti sa konverzijom doze u odnosu 1:1, nakon čega treba prilagoditi dozu u skladu sa kliničkim odgovorom.
Terapija dugotrajne agresije i psihotičkih simptoma kod pacijenta sa umerenom do teškom Alchajmerovom demencijom i vaskularnom demencijom kada nefarmakološke terapije nisu imale uspeha i kada postoji rizik od nanošenja povreda sebi ili drugima • Od 0,5 do 5 mg/dan oralno, u obliku pojedinačne doze ili u 2 podeljene doze. • Prilagođavanja doze se mogu vršiti na svakih 1 - 3 dana. • Potreba za nastavkom terapije se mora ponovo proceniti nakon najviše 6 nedelja.
Terapija poremećaja sa tikovima, uključujući Turetov sindrom (<i>Gilles de la Tourette-ov sindrom</i>), kod pacijenata sa teškim oštećenjem kada obrazovne, psihološke i druge farmakološke terapije nisu imale uspeha • Od 0,5 do 5 mg/dan oralno, u obliku pojedinačne doze ili u 2 podeljene doze. • Prilagođavanja doze se mogu vršiti na svakih 1 - 7 dana. • Potreba za nastavkom terapije se mora ponovo proceniti na svakih 6 - 12 meseci.
Terapija blage do umerene horeje kod Hantingtonove bolesti, kada drugi lekovi nisu delotvorni ili ih pacijent ne podnosi • Od 2 do 10 mg/dan oralno, u obliku pojedinačne doze ili u 2 podeljene doze. • Prilagođavanja doze se mogu vršiti na svakih 1 do 3 dana.

Obustava terapije

Savetuje se postepena obustava haloperidola (videti odeljak 4.4).

Propuštena doza

Ukoliko pacijent propusti dozu, preporučuje se da sledeću dozu uzme po uobičajenom rasporedu i da ne uzima duplu dozu.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata se preporučuju sledeće početne doze haloperidola:

- Terapija dugotrajne agresije i psihotičkih simptoma kod pacijenta sa umerenom do teškom Alchajmerovom demencijom i vaskularnom demencijom kada nefarmakološke terapije nisu imale uspeha i kada postoji rizik od nanošenja povreda sebi ili drugima – 0,5 mg/dan.
- Sve ostale indikacije – polovina najmanje doze za odrasle.

Doza haloperidola se može prilagoditi u skladu sa odgovorom pacijenta. Preporučuje se pažljivo, postepeno povećavanje doze kod starijih pacijenata.

Maksimalna doza kod starijih pacijenata je 5 mg/dan.

Doze veće od 5 mg/dan se mogu razmatrati samo kod pacijenata koji su podnosili veće doze i nakon ponovne procene odnosa koristi i rizika kod svakog pacijenta pojedinačno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku haloperidola. Ne preporučuje se prilagođavanje doze, ali se savetuje oprez kada se leče pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega.

Međutim, pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega može biti potrebna manja početna doza, sa kasnijim prilagođavanjem u manjim koracima i dužim intervalima nego kod pacijenata bez oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku haloperidola. Budući da se haloperidol u velikoj meri metaboliše u jetri, preporučuje se smanjenje početne doze na polovinu i prilagođavanje doze u manjim koracima i u dužim intervalima nego kod pacijenata bez oštećenja funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Preporuke za doziranje Haloperidol HF tableta su navedene u Tabeli 2.

Tabela 2: Preporuke za doziranje haloperidola u pedijatrijskoj populaciji

Terapija shizofrenije kod adolescenata uzrasta od 13 do 17 godina kada druge farmakološke terapije nisu imale uspeha ili kada ih pacijent ne podnosi • Preporučena doza je 0,5 - 3 mg/dan, primenjena oralno, u podeljenim dozama (2 - 3 puta na dan). • Kada se razmatraju doze veće od 3 mg/dan, preporučuje se individualna procena odnosa koristi i rizika. • Maksimalna preporučena doza je 5 mg/dan. • Trajanje terapije se mora individualno procenjivati.
Terapija dugotrajne, teške agresije kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina sa autizmom ili pervazivnim razvojnim poremećajima, kada druge terapije nisu imale uspeha ili kada ih pacijent ne podnosi • Preporučene doze su 0,5 - 3 mg/dan kod dece uzrasta od 6 do 11 godina i 0,5 - 5 mg/dan kod adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina, primenjene oralno u podeljenim dozama (2 do 3 puta na dan). • Potreba za nastavkom terapije se mora ponovo proceniti nakon 6 nedelja.
Terapija poremećaja sa tikovima, uključujući Turetov sindrom (<i>Gilles de la Tourette-ov sindrom</i>), kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina sa teškim oštećenjem kada obrazovne, psihološke i druge farmakološke terapije nisu imale uspeha • Preporučene doze su 0,5 - 3 mg/dan kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina, primenjene oralno u podeljenim dozama (2 - 3 puta na dan). • Potreba za nastavkom terapije se mora ponovo proceniti na svakih 6 - 12 meseci.

Bezbednost i efikasnost primene haloperidola u obliku tableta kod dece mlađeg uzrasta od onog koji je naveden u indikacijama nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka za decu mlađu od 3 godine.

Način primene

Haloperidol HF tablete su namenjene za oralnu upotrebu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Komatozno stanje.
- Depresija centralnog nervnog sistema.
- Parkinsonova bolest.
- Demencija sa Levijevim (*Lewy*) telima.
- Progresivna supranuklearna paraliza.

- Postojeće produženje QTc intervala ili kongenitalni sindrom produženog QT intervala.
- Skorašnji akutni infarkt miokarda.
- Dekompenzovana srčana insuficijencija.
- Ventrikularna aritmija ili *torsades de pointes* u anamnezi.
- Nekorigovana hipokalemija.
- Istovremena terapija lekovima koji produžavaju QT interval (videti odeljak 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Povećan mortalitet kod starijih osoba sa demencijom

Prijavljeni su retki slučajevi iznenadne smrti kod psihijatrijskih pacijenata na terapiji antipsihoticima, uključujući i haloperidol (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti sa psihozom udruženom sa demencijom na terapiji antipsihoticima, imaju povećani rizik od smrti. Analizom 17 placebo kontrolisanih studija (ograničeno vreme trajanja od 10 nedelja), većinom kod pacijenata na terapiji atipičnim antipsihoticima utvrđen je povećani rizik od smrti 1,6 - 1,7 puta veći od pacijenata iz placebo grupe. U toku desetonedeljne kontrolisane studije, stopa smrtnosti kod pacijenata na terapiji atipičnim antipsihoticima je iznosila 4,5% u odnosu na 2,6% kod placebo grupe. Iako su uzroci smrti bili različiti, najčešće su kardiovaskularnog porekla (srčana insuficijencija, iznenadna smrt) ili usled infekcija (npr. pneumonija). Opservacione studije ukazuju da, slično atipičnim antipsihoticima, primena konvencionalnih antipsihotika može da poveća mortalitet. Ova povezanost može biti veća za haloperidol u odnosu na atipične antipsihotike, najizraženija je tokom prvih 30 dana na početku terapije i održava se najmanje 6 meseci. Step en u kome je ova povezanost vezana za lek, u odnosu na karakteristike pacijenta, još uvek nije rasvetljena.

Kardiovaskularna dejstva

Kod primene haloperidola su veoma retko prijavljeni slučajevi prolongacije QT intervala i/ili ventrikularne aritmije i retko slučajevi iznenadne smrti (videti odeljke 4.3 i 4.8). Oni se češće javljaju usled korišćenja visokih doza, velikih koncentracija u plazmi, kod predisponiranih pacijenata ili kod parenteralne primene, pre svega kod intravenske primene.

Haloperidol se mora s oprezom koristiti kod pacijenata sa bradikardijom, oboljenjem srca, produženjem QTc intervala ili preteranim konzumiranjem alkohola u porodičnoj anamnezi. Haloperidol se mora s oprezom koristiti kod pacijenata sa potencijalno visokim koncentracijama u plazmi (videti odeljak 4.4, slabi metabolizatori CYP2D6).

Pre započinjanja terapije haloperidolom preporučuje se sprovođenje baznog EKG pregleda. Tokom terapije, potreba za EKG praćenjem zbog mogućeg produženja QTc intervala ili pojave ventrikularnih aritmija se mora proceniti kod svih pacijenata. Ukoliko tokom terapije dođe do produženja QTc-a treba smanjiti dozu haloperidola a ako dođe do produženja preko 500 ms lek treba ukinuti.

Poremećaji elektrolita kao što su hipokalemija i hipomagnezemija povećavaju rizik od nastanka ventrikularnih aritmija i moraju se korigovati pre početka terapije haloperidolom. Prema tome, preporučuje se praćenje elektrolitnog statusa na početku terapije i periodično tokom terapije.

Tahikardija i hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju) su takođe prijavljeni (videti odeljak 4.8). Preporučuje se oprez kada se haloperidol primenjuje kod pacijenata sa hipotenzijom ili ortostatskom hipotenzijom.

Cerebrovaskularni događaji

U placebo randomiziranim kontrolisanim studijama kod pacijenata sa demencijom na terapiji atipičnim antipsihoticima, zabeležen je trostruko veći rizik od nastanka cerebrovaskularnih neželjenih događaja.

Opservacione studije koje su upoređivale broj moždanih udara kod starijih pacijenata koji su uzimali bilo koji antipsihotik u odnosu na one koji nisu uzimali, su pokazale povećan broj moždanih udara kod pacijenata na antipsihoticima. Ovo povećanje može biti veće primenom svih butirofenona uključujući haloperidol. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećan rizik se ne može isključiti i kod drugih populacija pacijenata. Haloperidol sa oprezom treba koristiti kod pacijenata s povećanim rizikom od moždanog udara.

Neuroleptički maligni sindrom

Haloperidol može izazvati neuroleptički maligni sindrom: retko idiosinkrazičko stanje koje karakteriše hipertermija, opšta ukočenost mišića, autonomni poremećaji, izmenjeno stanje svesti i povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u serumu. Hipertermija je često rani znak ovog sindroma. Ukoliko se pojavi, odmah treba obustaviti terapiju antipsihoticima i preduzeti odgovarajuću suportivnu terapiju i detaljno praćenje.

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija može da se javi kod nekih pacijenata tokom dugotrajne terapije ili nakon prekida korišćenja ovog leka. Ovaj sindrom uglavnom karakterišu nevoljni pokreti jezika, lica, usta ili vilice. Simptomi mogu biti trajni kod nekih pacijenata. Sindrom se može maskirati ponovnim uvođenjem terapije, pri povećanju doze ili prelasku na drugi antipsihotik. Ukoliko se jave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid terapije u slučaju svih antipsihotika uključujući haloperidol.

Ekstrapiramidalni sindromi

Ekstrapiramidalni simptomi se mogu javiti (npr. tremor, rigidnost, hipersalivacija, bradikinezija, akatizija, akutna distonija). Primena haloperidola je bila udružena sa razvojem akatizije, koju karakteriše subjektivno neprijatno ili mučno osećanje nemira i potrebe za kretanjem, često povezano sa nesposobnošću da se sedi ili stoji mirno. Najveća verovatnoća javljanja je tokom prvih nekoliko nedelja terapije. Kod pacijenata koji razviju ove simptome povećanje doze leka može biti veoma štetno.

Akutna distonija se može javiti tokom prvih nekoliko dana terapije haloperidolom, ali su takođe prijavljeni slučajevi kasnijeg javljanja kao i posle povećanja doze. Distonični simptomi mogu da uključuju, ali nisu ograničeni na sledeće simptome: tortikolis, grimasiranje, trizmus, protruzija jezika, neuobičajeni pokreti očiju uključujući okulogirne krize. Muškarci i mlađe osobe su u povećanom riziku od pojave ovih reakcija. Akutna distonija može zahtevati prekid terapije. Antiholinergički antiparkinsonici se mogu propisati po potrebi, ali se ne preporučuje njihova primena u preventivne svrhe.

U slučaju kada je neophodna istovremena primena i antiparkinsonika, nakon obustave haloperidola može postojati potreba za nastavkom terapije antiparkinsonikom ukoliko je njegova ekskrecija brža (od haloperidola) kako bi se sprečio razvoj ili pogoršanje ekstrapiramidalnih simptoma. Pri istovremenom davanju antiholinergika, uključujući i antiparkinsonike sa haloperidolom, lekari moraju voditi računa o mogućem povećanju intraokularnog pritiska.

Epileptički napadi/konvulzije

Prijavljeni su slučajevi epileptičkih napada, izazvanih haloperidolom. Savetuje se oprez kod pacijenata koji imaju epilepsiju i pacijenata sa predispozicijom za nastanak konvulzija (prekid konzumiranja alkohola i oštećenja mozga).

Hepatobilijarni poremećaji

Pošto se haloperidol metaboliše u jetri, savetuje se oprez kod pacijenata sa oboljenjem jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2). Zabeleženi su izolovani slučajevi poremećaja hepatične funkcije ili hepatitisa, najčešće holestatskog (videti odeljak 4.8).

Endokrini poremećaji

Tiroksin može pojačati toksičnost haloperidola. Terapija antipsihoticima kod pacijenata sa hipertireoidizmom mora se sprovoditi sa izuzetnim oprezom i mora biti udružena s terapijom kojom se postiže normalni tireoidni status.

Hormonska dejstva antipsihotičnih neuroleptika obuhvataju hiperprolaktinemiju, koja može izazvati galaktoreju, ginekomastiju i oligo- ili amenoreju (videti odeljak 4.8).

Studije kulture tkiva ukazuju da rast ćelija kod humanih tumora dojke može biti stimulisan prolaktinom. Iako nije pokazana očigledna povezanost primene antipsihotika i humanih tumora dojke u kliničkim i epidemiološkim studijama, oprez se preporučuje kod pacijenata sa relevantnom porodičnom anamnezom. Haloperidol se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa postojećom hiperprolaktinemijom i kod pacijenata sa mogućim prisustvom prolaktin-zavisnih tumora (videti odeljak 5.3).

Veoma retko su zabeleženi slučajevi hipoglikemije i poremećaja sekrecije antidiuretskog hormona (videti odeljak 4.8).

Venska tromboembolija

U toku terapije antipsihoticima prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije. S obzirom na to da su kod pacijenata na terapiji antipsihoticima često prisutni stečeni faktori rizika za nastanak venske tromboembolije, pre i za vreme terapije haloperidolom ih treba ustanoviti i preduzeti odgovarajuće preventivne mere.

Terapijski odgovor i obustava terapije

U lečenju shizofrenije, odgovor na terapiju antipsihoticima može biti odložen. U slučajevima obustavljanja terapije, eventualni recidivi simptoma se mogu javiti tek za nekoliko nedelja ili meseci.

Nakon naglog prekida primene velikih doza antipsihotika, u retkim slučajevima, opisani su simptomi obustave leka, u vidu mučnine, povraćanja i nesanice. Može doći do relapsa bolesti zbog čega se savetuje postepeni prekid terapije kao mera opreza.

Pacijenti sa depresijom

Kao i druge antipsihotike, haloperidol ne treba koristiti samostalno u stanjima kod kojih dominira depresija. Haloperidol se može kombinovano davati sa antidepresivima za lečenje stanja u kojima koegzistiraju depresija i psihoza (videti odeljak 4.5).

Prelaz iz stanja manije u stanje depresije

Postoji rizik za pacijente kod kojih se primenjuje terapija maničnih epizoda bipolarnog poremećaja da pređu iz stanja manije u stanje depresije. Praćenje ovih pacijenata u pogledu prelaska u depresivnu epizodu sa pratećim rizicima kao što je suicidalno ponašanje je važno u cilju pravovremene intervencije kada se ovaj prelaz desi.

Slabi metabolizeri CYP2D6

Haloperidol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata za koje se zna da su slabi metabolizeri citohroma 450 (CYP) 2D6 i kod kojih se istovremeno primenjuje CYP3A4 inhibitor.

Pedijatrijska populacija

Raspoloživi podaci vezani za pedijatrijsku populaciju ukazuju na rizik od nastanka ekstrapiramidalnih simptoma, uključujući tardivnu diskineziju i sedaciju. Dostupni su ograničeni podaci o dugoročnoj bezbednosti leka.

Pomoćne supstance

Lek Haloperidol HF sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih osoba.

Kardiovaskularna dejstva

Lek Haloperidol HF je kontraindikovano u kombinaciji sa lekovima koji produžavaju QTc interval (videti odeljak 4.3). Primeri su sledeći:

- Antiaritmici klase IA (npr. dizopiramid, hinidin)
- Antiaritmici klase III (npr. amjodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- Neki antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram)
- Neki antibiotici (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromicin)
- Drugi antipsihotici (npr. derivati fenotiazini, sertindol, pimoqid, ziprasidon)
- Neki antimikotici (npr. pentamidin)
- Neki antimalarici (npr. halofantrin)
- Neki gastrointestinalni lekovi (npr. dolasetron)
- Neki lekovi koji se koriste u terapiji malignih oboljenja (npr. toremifen, vandetanib)
- Neki drugi lekovi (npr. bepridil, metadon)

Navedena lista lekova ne obuhvata sve moguće interakcije.

Savetuje se oprez pri primeni leka Haloperidol HF sa lekovima koji mogu izazvati elektrolitni disbalans (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji mogu da povećaju koncentraciju haloperidola u plazmi

Postoji više puteva preko kojih se odvija metabolizam haloperidola. Glavni metabolički putevi obuhvataju glukuronidaciju i ketonsku redukciju. Citohrom P450 je takođe uključen, posebno CYP3A4 i u manjoj meri CYP2D6. Inhibicija ovih metaboličkih puteva drugim lekom ili slabljenje aktivnosti CYP 2D6 enzima može dovesti do povećanja koncentracije haloperidola. Efekat CYP3A4 inhibicije i smanjene CYP2D6 enzimске aktivnosti može biti aditivan (videti odeljak 5.2).

Na osnovu ograničenih i ponekad oprečnih informacija, potencijalno povećanje koncentracije haloperidola u plazmi, kada se istovremeno primenjuju CYP3A4 i/ili CYP2D6 inhibitor može varirati između 20 i 40% iako je u nekim slučajevima prijavljeno povećanje od 100%. Primeri lekova koji mogu da povećaju koncentraciju haloperidola u plazmi (na osnovu kliničkog iskustva ili mehanizma interakcija) uključuju:

- CYP3A4 inhibitori – alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakvinavir, verapamil, vorikonazol
- CYP2D6 inhibitori – bupropion, hlorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin, venlafaksin
- Kombinovani CYP3A4 i CYP2D6 inhibitori: fluoksetin, ritonavir
- Neutvrđen mehanizam - buspiron

Navedeni spisak nije sveobuhvatan.

Povećanje koncentracije haloperidola u plazmi može dovesti do povećanog rizika od nastanka neželjenih efekata uključujući produženje QTc intervala (videti odeljak 4.4). Ovo produženje je primećeno kada je haloperidol primenjen sa kombinacijom metaboličkih inhibitora ketokonazola (400 mg/dan) i paroksetina (20 mg/dan).

Preporučuje se nadzor pacijenata koji uzimaju haloperidol istovremeno sa ovim lekovima zbog moguće pojave znakova i simptoma povećanog ili produženog farmakološkog efekta haloperidola kao i smanjenje doze haloperidola ako je neophodno.

Lekovi koji mogu da smanje koncentraciju haloperidola u plazmi

Istovremena primena haloperidola sa potentnim induktorima enzima CYP3A4 može dovesti do postepenog smanjenja koncentracije haloperidola u plazmi do te mere da efikasnost leka može biti umanjena. Primeri uključuju:

- Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, kantarion (*Hypericum perforatum*).

Navedeni spisak nije sveobuhvatan.

Enzimaska indukcija se može primetiti posle nekoliko dana terapije. Maksimalna enzimaska indukcija se generalno može videti posle oko 2 nedelje i može se zatim održavati tokom istog perioda vremena posle prekida terapije lekom. Tokom istovremene terapije induktorima CYP3A4, preporučuje se da pacijenti budu pod nadzorom i da se doza leka Haloperidol HF poveća ako je to neophodno. Posle obustave primene CYP3A4 induktora, koncentracija haloperidola se može postepeno povećavati i prema tome može biti neophodno smanjiti dozu leka Haloperidol HF.

Poznato je da natrijum valproat može da inhibira glukuronidaciju, ali nema uticaja na koncentraciju haloperidola u plazmi.

Dejstvo haloperidola na druge lekove

Haloperidol može da poveća depresiju CNS-a izazvanu alkoholom ili lekovima koji deluju depresivno na CNS, uključujući hipnotike, sedative ili jake analgetike. Pojačan efekat na CNS je prijavljen, kada se primenjuje istovremeno sa metildopom.

Haloperidol može antagonizovati dejstvo adrenalina i drugih simpatomimetika (npr. stimulatora kao što su amfetamini) i promeniti hipotenzivni efekat adrenergičkih blokatora kao što je gvanetidin.

Haloperidol može antagonizovati efekat levodope i drugih dopaminskih agonista.

Haloperidol je inhibitor CYP2D6. Haloperidol inhibira metabolizam tricikličkih antidepresiva (npr. imipramin, dezipramin), i tako povećava njihovu koncentraciju u plazmi.

Druge vrste interakcija

Retko su zabeleženi sledeći slučajevi tokom istovremene primene litijuma i haloperidola: encefalopatija, ekstrapiramidalni simptomi, tardivna diskinezija, neuroleptički maligni sindrom, akutni moždani sindrom i koma. Najveći broj ovih simptoma je bio reverzibilne prirode. Ostaje nejasno da li ovo predstavlja konkretan klinički entitet.

U svakom slučaju, savetuje se prekid terapije bez odlaganja kod pacijenata koji istovremeno uzimaju litijum i haloperidol a dođe do pojave navedenih simptoma.

Prijavljen je antagonizam efekta fenindiona (antokoagulans).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umerena količina podataka vezana za primenu kod trudnica (više od 400 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformacionu ili feto/neonatalnu toksičnost haloperidola. Međutim, postoje izolovani slučajevi urođenih malformacija kao posledica fetalne izloženosti haloperidolu, uglavnom u kombinaciji sa drugim lekovima. Studije na laboratorijskim životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Kao preventivna mera, najbolje je izbegavati primenu leka Haloperidol HF tokom trudnoće.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući haloperidol) tokom trećeg trimestra trudnoće su u riziku od nastanka neželjenih reakcija uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave leka koji mogu da variraju po težini i trajanju posle porođaja. Postoje izveštaji o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu, ili poremećajima pri hranjenju. Kao posledica, preporučuje se pažljivi nadzor novorođenčadi.

Dojenje

Haloperidol se izlučuje putem majčinog mleka. Male količine haloperidola su detektovane u plazmi i urinu novorođenčadi koja doje majke na terapiji haloperidolom. Nema dovoljno informacija o efektima

haloperidola na novorođenčad koja doje. Odluku o tome da li prekinuti dojenje ili terapiju haloperidolom treba doneti imajući u vidu korist od dojenja za dete i korist terapije za majku.

Plodnost

Haloperidol povećava koncentraciju prolaktina. Hiperprolaktinemija može dovesti do supresije GnRH iz hipotalamusa, što dovodi do smanjenog lučenja gonadotropina iz hipofize. Ovo može da inhibira reproduktivnu funkciju oštećenjem gonadalne steroidogeneze i kod ženskih i kod muških pacijenata (videti odeljak 4.4).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Haloperidol ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti, za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilom, niti rad sa mašinama. Može se javiti određen stepen sedacije ili poremećaja pažnje, posebno primenom većih doza kao i na početku terapije i može biti pojačan dejstvom alkohola. Preporučuje se da pacijenti budu savetovani da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama tokom terapije.

4.8 Neželjena dejstva

Bezbednost haloperidola je ispitivana kod 284 pacijenta na haloperidolu, raspoređenih u 3 placebo kontrolisane studije i 1295 pacijenata na haloperidolu raspoređenih u 16 dvostruko-slepih studija sa aktivnim komparativnim lekom.

Na osnovu zajedničkih podataka svih studija, najčešće prijavljene neželjene reakcije (izraženo u procentima) su: ekstrapiramidalni poremećaj (34%), insomnija (19%), agitacija (15%), hiperkinezija (13%), glavobolja (12%), psihički poremećaji (9%), depresija (8%), porast telesne mase (8%), tremor (8%), hipertoničnost (7%), ortostatska hipotenzija (7%), distonija (6%) i somnolencija (5%).

Osim toga, bezbednost haloperidol-dekanoata je ispitivana kod 410 ispitanika raspoređenih u 3 komparativne studije (u jednoj je upoređivan haloperidol sa flufenazinom, a u druge dve haloperidol u obliku dekanoata sa oralnom formulacijom), 9 otvorenih i 1 dozno zavisnoj studiji.

Tabela 3 sadrži podatke o neželjenim reakcijama koje su:

- Prijavljene tokom kliničkih studija sa haloperidolom.
- Prijavljene tokom kliničkih studija sa haloperidolom-dekanoatom i odnose se na aktivnu supstancu.
- Tokom postmarketinškog iskustva sa haloperidolom i haloperidol-dekanoatom.

Neželjene reakcije su navedene prema učestalosti javljanja i klasi sistema organa na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 3 – Neželjena dejstva

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija		Agranulocitoza, neutropenija, pancitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost		Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji				Hiperprolaktinemija	Poremećaj sekrecije ADH
Poremećaji					Hipoglikemija

<i>metabolizma i ishrane</i>					
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Agitacija, insomnija	Depresija, psihotični poremećaji	Stanje konfuzije, smanjen libido, gubitak libida, nemir		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Ekstrapiramidalni poremećaj, hiperkinezija, glavobolja	Tardivna diskinezija, akatizija, bradikinezija i diskinezija, distonija, hipokinezija, hipertonija, vrtoglavica, somnolencija, tremor	Konvulzija, parkinsonizam, sedacija, nevoljne kontrakcije mišića	Motorička disfunkcija, neuroleptički maligni sindrom, nistagmus	Akinezija, rigidnost po tipu „zupčastog točka“, lice bez mimike
<i>Poremećaji oka</i>		Okulogirne krize, poremećaj vida	Zamućen vid		
<i>Kardiološki poremećaji</i>			Tahikardija		Ventrikularna fibrilacija, <i>torsade de pointes</i> , ventrikularna tahikardija, ekstrasistole
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Ortostatska hipotenzija, hipotenzija			
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			Dispneja	Bronhospazam	Laringealni edem, laringospazam
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Povraćanje, nauzeja, konstipacija, suva usta, hipersalivacija			
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		Poremećaj funkcionalnih testova jetre	Hepatitis, žutica		Akutna insuficijencija jetre,olestaza
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip	Reakcije fotosenzitivnosti, urtikarija, pruritus, hiperhidroza		Angioedem, eksfolijativni dermatitis, leukocitoklastni vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i</i>			Tortikolis, mišićna rigidnost, spazam	Trizmus, trzaji mišića	Rabdomioliza

vezivnog tkiva			mišića, mišićno- skeletalna ukočenost		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Retencija urina			
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					Sindrom obustave leka kod novorođenčadi (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivno g sistema i dojki		Eretilna disfunkcija	Amenoreja, galaktoreja, dismenoreja, nelagodnost i bol u dojkama	Menoragija, menstrualni poremećaji, seksualna disfunkcija	Prijapizam, ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Hipertermija, edemi, poremećaji hoda,		Iznenadna smrt, edem lica, hipotermija.
Ispitivanja		Povećanje i smanjenje telesne mase		Elektrokardiograf ska QT prolongacija	

Prijavljeni su kardiološki poremećaji poput QT prolongacije, ventrikularne aritmije (uključujući ventrikularnu fibrilaciju i ventrikularnu tahikardiju), *torsade de pointes* i iznenadna smrt.

Dejstva antipsihotika kao klase lekova

Srčani zastoje su prijavljeni.

Kod terapije antipsihoticima, prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući i primere plućne embolije i tromboze dubokih vena, nepoznate učestalosti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Simptomi i znaci

Manifestacije predoziranja haloperidolom su pojačana poznata farmakološka dejstva i neželjene reakcije. Najvažniji simptomi trovanja su teške ekstrapiramidalne reakcije, hipotenzija i sedacija. Ekstrapiramidalne reakcije karakteriše ukočenost mišića i opšti ili lokalizovani tremor.

Moguća je i pojava hipertenzije pre nego hipotenzije.

U ekstremnim slučajevima pacijent može da deluje komatozno, sa respiratornom depresijom i hipotenzijom, koje mogu biti dovoljno ozbiljne da izazovu stanje slično šoku.

Mora se razmotriti rizik od ventrikularnih aritmija, verovatno povezan sa produženim QT intervalom.

Lečenje

Specifičnog antidota kod trovanja haloperidolom nema. Efikasnost primene aktivnog uglja nije utvrđena. Dijaliza se ne preporučuje u slučaju predoziranja zbog toga što se na taj način uklanja relativno mala količina haloperidola (videti odeljak 5.2). Kod komatoznih pacijenata treba osigurati prolaznost respiratornih puteva i po potrebi sprovesti mehaničku ventilaciju.

Savetuje se EKG nadzor i praćenje svih vitalnih funkcija do normalizacije EKG-a. Terapija teških aritmija se preporučuje odgovarajućim merama.

Hipotenzija i cirkulatorni kolaps se leče nadoknadom intravenske tečnosti, plazme ili koncentrovanim albuminom i vazopresornim agensima kao što su dopamin ili noradrenalin. Ne sme se koristiti adrenalin jer može doći do ozbiljne hipotenzije u prisustvu haloperidola.

U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma preporučuje se odgovarajuća parenteralna terapija antiparkinsonicima.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antipsihotici; derivati butirofenona

ATC šifra: N05AD01

Mehanizam dejstva

Haloperidol je antipsihotik koji pripada grupi butirofenona. On je snažan antagonist dopaminskih receptora tipa 2 u CNS-u i u preporučenim dozama ima slabu alfa-1 antiadrenergičku aktivnost i nema antihistaminergičku niti antiholinergičku aktivnost.

Farmakodinamsko dejstvo

Haloperidol suzbija deluzije i halucinacije što je direktna posledica blokiranja dopaminergičkih signala u mezolimbickom putu. Blokada dopamina u CNS-u utiče na bazalne ganglije (nigrostrijatni put).

Haloperidol izaziva efikasnu psihomotornu sedaciju, čime se objašnjava povoljno dejstvo na maniju i druge sindrome agitacije.

Dejstvo na bazalne ganglije verovatno stoji u osnovi neželjenih ekstrapiramidalnih motornih dejstava (distonija, akatizija i parkinsonizam).

Antidopaminergička dejstva haloperidola na laktotrope u prednjem režnju hipofize objašnjavaju hiperprolaktinemiju usled inhibicije tonične inhibicije lučenja prolaktina posredstvom dopamina.

5.2 Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Prosečna bioraspoloživost haloperidola nakon primene tablete ili oralnog rastvora je 60 - 70%. Maksimalne koncentracije haloperidola u plazmi se obično dostižu u roku od 2 do 6 sati posle oralne primene. Primećena je velika interindividualna varijabilnost u vrednostima koncentracija u plazmi. Stanje ravnoteže se postiže u roku od 1 nedelje nakon započinjanja terapije.

Distribucija

Srednja vrednost vezivanja haloperidola za proteine plazme kod odraslih je približno 88 - 92%. Postoji velika interindividualna varijabilnost u vezivanju za proteine plazme. Haloperidol se brzo distribuira u različita tkiva i organe, na šta ukazuje veliki volumen distribucije (srednje vrednosti od 8 do 21 L/kg nakon intravenske primene). Haloperidol lako prolazi kroz hematoencefalnu barijeru. Prolazi i kroz placentu i izlučuje se u majčino mleko.

Biotransformacija

Haloperidol se u velikoj meri metaboliše u jetri. Glavni metabolički putevi haloperidola kod ljudi uključuju glukuronidaciju, redukciju ketona, oksidativnu N-dealkilaciju i formiranje piridinskih metabolita. Smatra se da metaboliti haloperidola ne doprinose u značajnoj meri njegovoj aktivnosti; međutim, redukcionim put iznosi približno 23% od ukupne biotransformacije, a povratna konverzija redukovanog metabolita haloperidola u haloperidol se ne može u potpunosti isključiti. Enzimi Sistema citohroma P450, CYP3A4 i CYP2D6, su uključeni u metabolizam haloperidola. Inhibicija ili indukcija enzima CYP3A4 ili inhibicija enzima CYP2D6, mogu da utiču na metabolizam haloperidola. Smanjenje aktivnosti enzima CYP2D6 može da dovede do povećane koncentracije haloperidola.

Eliminacija

Prosečna vrednost terminalnog poluvremena eliminacije haloperidola iznosi 24 sata (opseg srednjih vrednosti: od 15 do 37 sati) nakon oralne primene. Prividni klirens haloperidola nakon ekstravaskularne primene je u opsegu od 0,9 do 1,5 L/h/kg i smanjen je kod sporih metabolizera CYP2D6. Smanjena aktivnost enzima CYP2D6 može da dovede do povećanih koncentracija haloperidola. Interindividualna varijabilnost (koeficijent varijacije, %) u klirensu haloperidola je procenjena na 44% u populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod pacijenata sa shizofrenijom. Nakon intravenske primene haloperidola, 21% doze je bio eliminisan putem fecesa, a 33% putem urina. Manje od 3% doze je izlučeno urinom u neizmenjenom obliku.

Linearnost/nelinearnost

Kod odraslih postoji linearni odnos između doze haloperidola i koncentracije u plazmi.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Koncentracije haloperidola u plazmi kod starijih pacijenata su bile veće nego kod mlađih odraslih osobe koje su dobile istu dozu. Rezultati malih kliničkih ispitivanja ukazuju na manji klirens i duže poluvreme eliminacije haloperidola kod starijih pacijenata. Ovi rezultati su u okviru uočene varijabilnosti farmakokinetike haloperidola. Preporučuje se prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku haloperidola. Oko jedne trećine doze haloperidola se izlučuje u urin, većinom u obliku metabolita. Manje od 3% primenjenog haloperidola se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Smatra se da metaboliti haloperidola ne doprinose u značajnoj meri njegovoj aktivnosti, mada se povratna konverzija redukovanog metabolita haloperidola u haloperidol ne može u potpunosti isključiti. Iako se ne očekuje da oštećenje funkcije bubrega utiče na eliminaciju haloperidola u klinički značajnoj meri, savetuje se oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, a posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem, zbog dugog poluvremena eliminacije haloperidola i njegovog redukovanog metabolita i mogućnosti akumulacije (videti odeljak 4.2).

Zbog velikog volumena distribucije haloperidola i njegovog visokog stepena vezivanja za protein, samo su veoma male količine leka uklanjaju dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nije procenjivan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku haloperidola. Međutim, oštećenje funkcije jetre može da ima značajan uticaj na farmakokinetiku haloperidola zato što se on u velikoj meri metaboliše u jetri. Zbog toga se savetuje prilagođavanje doze i oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskim ispitivanjima koja su uključivala 78 pacijenata sa različitim poremećajima (shizofrenija, psihotični poremećaj, Gilles de la Tourette-ov sindrom, autizam) koji su dobijali haloperidol oralno u dozama do najviše 30 mg/dan, utvrđeni su ograničeni podaci o koncentracijama u plazmi. Ova ispitivanja su uključivala uglavnom decu i adolescente uzrasta od 2 do 17 godina. Koncentracije u plazmi, merene u različitim vremenskim tačkama i nakon različitog trajanja terapije, bile su ili nemerljive ili su se kretale do najviše 44,3 nanograma/mL. Kao i kod odraslih, uočena je velika interindividualna varijabilnost

koncentracija u plazmi. Postoji tendencija ka skraćenju poluvremena eliminacije kod dece u poređenju sa odraslima.

U 2 ispitivanja sprovedena kod dece koja su dobijala terapiju haloperidolom zbog tikova i *Gilles de la Tourette* sindroma, pozitivan odgovor je bio povezan sa vrednostima koncentracija u plazmi od 1 do 4 nanograma/mL.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Terapijske koncentracije

Na osnovu objavljenih podataka iz više kliničkih ispitivanja, terapijski odgovor se kod većine pacijenata sa akutnom ili hroničnom shizofrenijom postiže pri koncentracijama u plazmi od 1 do 10 nanograma/mL. Određenoj podgrupi pacijenata mogu biti potrebne veće koncentracije kao posledica velike interindividualne varijabilnosti farmakokinetike haloperidola.

Kod pacijenata sa prvom epizodom shizofrenije, terapijski odgovor može da se postigne sa niskim koncentracijama, od 0,6 do 3,2 nanograma/mL, kako je procenjeno na osnovu merenja zauzetosti D₂ receptora i pod pretpostavkom da je nivo zauzetosti D₂ receptora od 60 do 80% najprikladniji za postizanje terapijskog odgovora i ograničavanje ekstrapiramidalnih simptoma. U proseku, koncentracije u ovom opsegu mogu da se postignu dozama od 1 do 4 mg dnevno.

Zbog velike interindividualne varijabilnosti u farmakokinetici haloperidola i odnosa između koncentracije i dejstva, preporučuje se prilagođavanje individualne doze haloperidola na osnovu odgovora pacijenta, uzimajući u obzir podatke koji ukazuju da je vreme do postizanja polovine maksimalnog terapijskog odgovora nakon 5 dana. U pojedinačnim slučajevima se može razmotriti merenje koncentracija haloperidola u krvi.

Kardiovaskularna dejstva

Rizik od produženja QTc intervala se povećava sa povećanjem doze haloperidola i koncentracija haloperidola u plazmi.

Ekstrapiramidalni simptomi

Ekstrapiramidalni simptomi se mogu javiti u terapijskom opsegu, iako je njihova učestalost obično veća sa dozama koje dovode do postizanja većih koncentracija od terapijskih.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Kod glodara je primena haloperidola pokazala umanjene fertiliteta, ograničenu teratogenost, kao i embriotoksična dejstva.

U studiji karcinogenosti haloperidola, primećena su dozno zavisna povećanja adenoma hipofize i karcinoma mlečnih žlezda kod ženki miševa. Ovi tumori mogu biti izazvani dugotrajnim antagonizmom dopaminskih D₂ receptora i hiperprolaktinijom. Značaj ovih nalaza tumora kod glodara, u pogledu rizika po nije poznat.

U nekoliko objavljenih *in vitro* studija pokazano je da haloperidol blokira srčani hERG kanal. U brojnim *in vivo* studijama, intravenska primena haloperidola na nekim životinjskim modelima prouzrokovala je značajan produžetak QTc intervala, pri dozama od oko 0,3 mg/kg, dajući maksimalnu koncentraciju (C_{max}) u plazmi najmanje od 7 do 14 puta veću od terapijskih koncentracija u plazmi od 1 do 10 nanograma/mL, koje su bile efikasne kod većine pacijenata u kliničkim ispitivanjima. Ove intravenske doze koje su produžile QTc interval nisu prouzrokovale aritmije. U nekim ispitivanjima na životinjama, veće intravenske doze haloperidola, od 1 mg/kg ili više, prouzrokovale su produženje QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije pri vrednostima C_{max} u plazmi od najmanje 38 do 137 puta većih od terapijskih koncentracija u plazmi koje su bile efikasne kod većine pacijenata u kliničkim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Haloperidol HF, 2 mg, tablete:

Laktoza-monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Krospovidon;
Magnezijum-stearat;
Talk;
Polisorbat 80;
Povidon K25;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Haloperidol HF, 10 mg, tablete:

Laktoza-monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Krospovidon;
Magnezijum-stearat;
Talk;
Polisorbat 80;
Povidon K25;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Green lack 8% (Sastav: indigotin (E 132) i hinolin žuto (E 104)).

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Haloperidol HF, 2 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je plastična bočica (HDPE) bele boje, zatvorena belim LDPE zatvaračem. Bočica sadrži 25 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu (ukupno 25 tableta) i Uputstvo za lek.

Haloperidol HF, 10 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je transparentni PVC/Al blister koji sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Haloperidol HF, 2 mg, tablete: 515-01-02440-21-001

Haloperidol HF, 10 mg, tablete: 515-01-02441-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Haloperidol HF, 2 mg, tablete: 22.03.1994.

Haloperidol HF, 10 mg, tablete: 25.07.1995.

Datum poslednje obnove dozvole:

Haloperidol HF, 2 mg, tablete: 25.10.2022.

Haloperidol HF, 10 mg, tablete: 25.10.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2022.