

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Příbalová informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Haloperidol Sopharma 5mg/ml injekční roztok

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna 1 ml ampule obsahuje léčivou látku haloperidol 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý roztok.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1. Terapeutické indikace**

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

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování

##### Dospělí

Doporučuje se nízká zahajovací dávka, která se musí upravit podle pacientovy odpovědi. Pacienti by měli být vždy léčeni minimální účinnou dávkou (viz bod 5.2).

Doporučení pro dávkování přípravku Haloperidol Sopharma injekční roztok jsou uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučení pro dávkování haloperidolu u dospělých ve věku 18 let a starších**

**Rychlá kontrola těžké akutní psychomotorické agitovanosti spojené s psychotickou poruchou nebo s manickými epizodami bipolární poruchy typu I, pokud perorální léčba není vhodná**

- 5mg intramuskulárně.
- Lze opakovat každou hodinu, dokud se nedosáhne dostatečné kontroly příznaků.
- U většiny pacientů jsou postačující dávky do 15 mg/den. Maximální dávka je 20 mg/den.
- V časných fázích léčby se doporučuje vyhodnotit další podávání přípravku Haloperidol Sopharma (viz bod 4.4). Léčba přípravkem Haloperidol Sopharma injekční roztok musí být ukončena, jakmile to bude klinicky indikováno, a pokud je další léčba potřebná, lze nasadit perorální haloperidol v počátečním převodním poměru dávek 1:1, s následně s úpravou dávky podle klinické odpovědi.

**Akutní léčba deliria, pokud selhaly nefarmakologické způsoby léčby**

- 1 až 10 mg intramuskulárně.
- Léčba má být zahájena nejnížší možnou dávkou a pokud agitovanost přetrvává, dávka má být upravována ve 2- až 4hodinových intervalech až do maximální dávky 10 mg/den.

**Léčba lehké až středně těžké chorey při Huntingtonově chorobě, pokud jiné léčivé přípravky jsou neúčinné nebo nejsou tolerovány a perorální léčba není vhodná**

- 2 až 5 mg intramuskulárně.
- Lze opakovat každou hodinu, dokud se nedosáhne dostatečné kontroly příznaků nebo dokud se nedosáhne maximální dávky 10 mg/den.

**Monoterapeutická nebo kombinovaná profylaxe u pacientů se středním až vysokým rizikem pooperační nauzey a zvracení, pokud jsou jiné léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány**

- 1 až 2 mg intramuskulárně, v indukční fázi nebo 30 minut před ukončením anestezie.

**Kombinovaná léčba pooperační nauzey a zvracení, pokud jsou jiné léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány**

- 1 až 2 mg intramuskulárně.

Vysazení léčby

Doporučuje se postupné vysazování haloperidolu (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

*Starší osoby*

Doporučená počáteční dávka haloperidolu u starších pacientů je polovina nejnížší dávky pro dospělé. Další dávky lze podat a upravit podle pacientovy odpovědi. U starších pacientů se doporučuje pečlivá a postupná titrace dávek.

Maximální dávka je 5 mg/den.

Dávky vyšší než 5 mg/den mají být podány pouze u pacientů, kteří tolerovali vyšší dávky, a po opětovném posouzení individuálních poměrů přínosů a rizik u daného pacienta.

*Porucha funkce ledvin*

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Úprava dávkování se nedoporučuje, nicméně při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin je vhodná opatrnost. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin však mohou vyžadovat nižší počáteční dávku a další dávky budou podávány a upravovány podle pacientovy odpovědi (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater*

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Jelikož se haloperidol v játrech rozsáhle metabolizuje, doporučuje se počáteční dávku snížit na polovinu. Další dávky lze podávat a upravovat podle pacientovy odpovědi (viz body 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost injekčního roztoku haloperidolu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Haloperidol Sopharma injekční roztok je určen pouze k intramuskulárnímu podání (viz bod 4.4). Pokyny k zacházení s přípravkem Haloperidol Sopharma injekční roztok viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Komatózní stav.
- Deprese centrálního nervového systému (CNS).
- Parkinsonova choroba.
- Demence s Lewyho tělísky.
- Progresivní supranukleární obrna.
- Prokázané prodloužení intervalu QTc nebo vrozený syndrom dlouhého QT.
- Nedávný akutní infarkt myokardu.
- Nekompensované srdeční selhání.
- Komorová arytmie nebo torsades de pointes v anamnéze.
- Nekorigovaná hypokalemie.
- Souběžná léčba léčivými přípravky, které prodlužují interval QT (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Zvýšená mortalita u starších osob s demencí*

Byly hlášeny vzácné případy náhlé smrti u pacientů s duševním onemocněním, kteří užívali antipsychotika, včetně haloperidolu (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí léčení antipsychotiky jsou vystaveni zvýšenému riziku úmrtí. Analýzy sedmnácti placebem kontrolovaných studií (modální trvání 10 týdnů), většinou u pacientů, kteří užívali atypická antipsychotika, odhalila 1,6 až 1,7krát vyšší riziko úmrtí v porovnání s pacienty léčenými placebem. V průběhu typické 10týdenní kontrolované studie byl výskyt úmrtí u pacientů léčených antipsychotiky okolo 4,5 % v porovnání s výskytem okolo 2,6 % ve skupině léčené placebem. Ačkoli příčiny úmrtí byly různé, většina úmrtí byla buď kardiovaskulárního (např. srdeční selhání, náhlé úmrtí) nebo infekčního původu (např. pneumonie). Observační studie naznačují, že léčba starších pacientů haloperidolem je rovněž spojena se zvýšenou mortalitou. Tato souvislost může být výraznější u haloperidolu než u některých atypických antipsychotik. Je nejvýraznější během prvních 30 dní po zahájení léčby a přetrvává nejméně 6 měsíců. Dosud není jasné, do jaké míry lze tuto souvislost připisat léčivému přípravku a do jaké míry je ovlivněna některými charakteristikami pacienta.

Injekční roztok haloperidolu není indikován k léčbě demence spojené s poruchami chování.

#### *Kardiovaskulární účinky*

Kromě náhlé smrti byly při podávání haloperidolu hlášeny také případy prodloužení QTc intervalu a/nebo ventrikulární arytmie (viz body 4.3 a 4.8). Riziko těchto příhod se zdá být vyšší při vysokých dávkách, vysokých plazmatických koncentracích, u predisponovaných pacientů nebo při parenterálním podání, zejména při intravenózním podání.

Přípravek Haloperidol Sopharma injekční roztok se doporučuje pouze k intramuskulárnímu podání. Pokud je však podáván intravenózně, musí se provádět kontinuální monitorování EKG z důvodu možného prodloužení intervalu QTc a ventrikulárních arytmí.

Doporučuje se zvýšená opatrnost u pacientů s bradykardií, onemocněním srdce, s prodloužením QTc v rodinné anamnéze nebo s těžkou expozicí alkoholu v anamnéze. Opatrnost se rovněž vyžaduje u pacientů s potenciálně vysokými plazmatickými koncentracemi (viz bod 4.4, Pomalí metabolizátoři na CYP2D6).

Před intramuskulárním podáním se doporučuje provést výchozí EKG. Během léčby musí být u všech pacientů

vyhodnocena potřeba monitorování EKG sledujícího prodloužení intervalu QTc a komorových arytmií, nicméně při opakovaných intramuskulárních dávkách se doporučuje kontinuální sledování EKG. Monitorování EKG se doporučuje po dobu až 6 hodin po podání přípravku Haloperidol Sopharma injekční roztok u pacientů k profylaxi nebo léčbě pooperační nauzey a zvracení.

Během léčby se doporučuje snížení dávky, pokud se QTc prodlouží, ale pokud QTc překročí 500 ms, musí se haloperidol vysadit.

Poruchy elektrolytové rovnováhy, jako je hypokalemie a hypomagnezemie, zvyšují riziko ventrikulárních arytmií a musí být upraveny před zahájením léčby haloperidolem. Proto se doporučuje monitorování elektrolytů na začátku léčby a následně pravidelné sledování.

Byly také hlášeny případy tachykardie a hypotenze (včetně ortostatické hypotenze) (viz bod 4.8).

Doporučuje se opatrnost při podávání haloperidolu pacientům s manifestní hypotenzí nebo ortostatickou hypotenzí.

#### *Cerebrovaskulární příhody*

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí léčených některými atypickými antipsychotiky bylo pozorováno přibližně 3násobně vyšší riziko cerebrovaskulárních nežádoucích příhod. Observační studie porovnávající výskyt cévních mozkových příhod u starších pacientů vystavených působení jakéhokoli antipsychotika s výskytem cévních mozkových příhod u starších pacientů nevystavených žádnému takovému léčivému přípravku zjistily vyšší míru výskytu cévních mozkových příhod u exponovaných pacientů. Tento vzestup může být vyšší u všech butyrofenonů včetně haloperidolu. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani u jiných populací pacientů. Haloperidol se musí používat s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

#### *Neuroleptický maligní syndrom*

Stejně jako jiná antipsychotika je haloperidol spojován s rozvojem neuroleptického maligního syndromu: vzácné idiosynkratické reakce charakterizované hypertermií, generalizovanou svalovou rigiditou, nestabilitou autonomního nervového systému a změnami vědomí. Častým časným projevem tohoto syndromu je hypertermie. Antipsychotická léčba musí být okamžitě vysazena a doporučuje se vhodná podpůrná terapie a pečlivé sledování.

#### *Tardivní dyskineze*

Stejně jako u všech antipsychotik se u některých pacientů může při dlouhodobé léčbě nebo po jejím ukončení objevit tardivní dyskineze. Tento syndrom se vyznačuje hlavně rytmickými mimovolními pohyby jazyka, obličeje, úst nebo dolní čelisti. U některých pacientů mohou být tyto projevy trvalé.

Syndrom může být maskován při znovuzavedení léčby, při zvýšení dávky nebo při přechodu na jiné antipsychotikum. Léčba musí být co nejdříve ukončena.

#### *Extrapyramidové symptomy*

Mohou se objevit extrapyramidové symptomy, jako je třes, rigidita, hypersalivace, bradykineze, akatizie a akutní dystonie. Užívání haloperidolu je spojováno s rozvojem akatizie, která se vyznačuje subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou pohybu, často doprovázené neschopností klidně sedět či stát. To je nejpravděpodobnější během prvních několika týdnů léčby. U pacientů, které tyto symptomy postihnou, může být zvyšování dávky škodlivé.

Akutní dystonie se může objevit během prvních několika dní léčby haloperidolem, ale byl hlášen i pozdější nástup, stejně jako nástup po zvýšení dávek. Dystonické symptomy mohou zahrnovat tortikolis, obličejové grimasy, trismus, vyplazování jazyka a abnormální pohyby očí, včetně okulogyrické krize. U mužů a mladších věkových skupin je vyšší riziko vzniku těchto reakcí. Akutní dystonie vyžaduje ukončení léčby léčivým přípravkem.

Ke zvládnutí extrapyramidových symptomů mohou být podle potřeby předepsána antiparkinsonika

anticholinergního typu, ale nedoporučuje se je předepisovat rutinně jako preventivní opatření. Pokud je současná léčba antiparkinsonikem potřebná, může být nutné v ní pokračovat i po vysazení haloperidolu, pokud je jeho vylučování rychlejší, aby se zamezilo rozvoji nebo zhoršení extrapyramidových symptomů. Pokud se současně s haloperidolem podávají anticholinergní léčivé přípravky, včetně antiparkinsonik, je třeba vzít v úvahu možné zvýšení nitroočního tlaku.

#### *Záchvaty/konvulze*

Bylo hlášeno, že haloperidol může vyvolat záchvaty. U pacientů trpících epilepsií a u pacientů se stavy predisponujícími k záchvatům křečí (např. alkoholová abstinence a poškození mozku) se doporučuje opatrnost.

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Jelikož se haloperidol metabolizuje v játrech, doporučuje se u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávky a opatrnost (viz body 4.2 a 5.2). Byly hlášeny ojedinělé případy abnormalit jaterních funkcí nebo hepatitidy, nejčastěji cholestatické (viz bod 4.8).

#### *Poruchy endokrinního systému*

Thyroxin může zvýšit toxicitu haloperidolu. Antipsychotická léčba se u pacientů s hypertyreózou má být používána s velkou opatrností a vždy musí být doprovázena vhodnou tyreostatickou léčbou.

Hormonální účinky antipsychotik zahrnují hyperprolaktinemii, která může způsobit galaktoreu, gynekomastii a oligo- nebo amenoreu (viz bod 4.8). Studie na tkáňových kulturách naznačují, že buněčný růst v nádorech prsu u člověka může být prolaktinem stimulován. I když žádná jasná souvislost s podáváním antipsychotik a nádorů prsu u člověka nebyla v klinických a epidemiologických studiích prokázána, u pacientů s relevantní anamnézou se doporučuje opatrnost. Haloperidol musí být používán s opatrností u pacientů s preexistující hyperprolaktinemií a u pacientů s možnými nádory závislými na prolaktinu (viz bod 5.3).

Při léčbě haloperidolem byly hlášeny případy hypoglykémie a syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (viz bod 4.8).

#### *Žilní tromboembolismus*

Při užívání antipsychotik byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby haloperidolem tyto rizikové faktory rozpoznány a mají být uplatněna preventivní opatření.

#### *Odpověď na léčbu a vysazení přípravku*

U schizofrenie může být odpověď na antipsychotickou léčbu opožděná.

Podobně, pokud je léčba ukončena, nemusí se návrat příznaků projevit po dobu několika týdnů nebo měsíců. Akutní abstinenní příznaky, včetně nevolnosti, zvracení a nespavosti, byly po náhlém ukončení léčby vysokými dávkami antipsychotik popsány velmi vzácně. Může dojít i k relapsu a doporučuje se postupné vysazování.

#### *Pacienti s depresí*

Stejně jako všechna antipsychotika se haloperidol nemá používat samostatně v případech, kdy převládá deprese. Při léčbě těchto stavů, kdy se vyskytuje deprese spolu s psychózou, jej lze kombinovat s antidepresivy (viz bod 4.5).

#### *Přechod z mánie do deprese*

Při léčbě pacientů s manickými epizodami bipolární poruchy existuje riziko přechodu z mánie do deprese. Sledování pacientů s ohledem na přechod do depresivní epizody s doprovodnými riziky, jako je sebevraždné

chování, je důležité, aby bylo možno zasáhnout, pokud k takovému přechodu dojde.

#### *Pomalí metabolizátoři na CYP2D6*

Haloperidol se musí podávat s opatrností u pacientů, kteří jsou známí jako pomalí metabolizátoři cytochromu P450 (CYP) 2D6 a kteří současně užívají inhibitor CYP3A4.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### **Kardiovaskulární účinky**

Haloperidol je kontraindikován v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.3). Příklady zahrnují:

- antiarytmika třídy IA (např. disopyramid, chinidin).
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol).
- některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram).
- některá antibiotika (např. azithromycin, klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, telithromycin).
- jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- některá antimykotika (např. pentamidin).
- některá antimalarika (např. halofantrin).
- některé gastrointestinální léčivé přípravky (např. dolasetron).
- některé léčivé přípravky používané k léčbě rakoviny (např. toremifen, vandetanib).
- některé další léčivé přípravky (např. bepridil, methadon).

Tento výčet není vyčerpávající.

Při používání haloperidolu v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají nerovnováhu elektrolytů, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

#### Léčivé přípravky, které mohou plazmatické koncentrace haloperidolu zvyšovat

Haloperidol se metabolizuje několika cestami (viz bod 5.2). Hlavními cestami jsou glukuronidace a redukce ketonů. Zapojen je také enzymatický systém cytochromu P450, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP2D6. Inhibice těchto metabolických cest dalším léčivým přípravkem nebo snížení enzymové aktivity CYP2D6 může vést ke zvýšení koncentrací haloperidolu. Vliv inhibice CYP3A4 a snížené enzymatické aktivity CYP2D6 může být aditivní (viz bod 5.2). Na základě omezených a někdy protichůdných informací se potenciální zvýšení plazmatických koncentrací haloperidolu při současném podávání inhibitoru CYP3A4 a/nebo CYP2D6 může pohybovat v rozmezí 20 až 40 %, i když v některých případech byla hlášena zvýšení až o 100 %. Příklady léčivých přípravků, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace haloperidolu (na základě klinických zkušeností nebo mechanismu lékové interakce), zahrnují:

- inhibitory CYP3A4 – alprazolam, fluvoxamin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sachinavir, verapamil, vorikonazol.
- inhibitory CYP2D6 – bupropion, chlorpromazin, duloxetin, paroxetin, promethazin, sertralin, venlafaxin.
- kombinované inhibitory CYP3A4 a CYP2D6: fluoxetin, ritonavir.
- nejistý mechanismus – buspiron.

Tento výčet není vyčerpávající.

Zvýšené plazmatické koncentrace haloperidolu mohou vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, včetně prodloužení QTc (viz bod 4.4). Prodloužení QTc byla pozorována, pokud se haloperidol podával v kombinaci s metabolickými inhibitory ketokonazolem (400 mg/den) a paroxetinem (20 mg/den).

Doporučuje se, aby pacienti, kteří užívají haloperidol současně s takovými léčivými přípravky, byli

sledování s ohledem na známky a příznaky zvýšených nebo prodloužených farmakologických účinků haloperidolu, a aby byla dávka haloperidolu snížena, je-li to považováno za nezbytné.

#### Léčivé přípravky, které mohou plazmatické koncentrace haloperidolu snižovat

Současné podávání haloperidolu se silnými induktory enzymu CYP3A4 může postupně snižovat plazmatické koncentrace haloperidolu do té míry, že může dojít ke snížení jeho účinnosti. Příklady zahrnují:

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

Tento výčet není vyčerpávající.

Enzymovou indukci lze pozorovat po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce se obvykle pozoruje asi za 2 týdny a poté může přetrvávat stejnou dobu i po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem. Během kombinované léčby s induktory CYP3A4 se doporučuje sledovat pacienty a v případě potřeby zvyšovat dávku haloperidolu. Po vysazení induktoru CYP3A4 se mohou koncentrace haloperidolu postupně zvyšovat, a proto může být nezbytné dávku haloperidolu snížit.

Je známo, že natrium-valproát inhibuje glukuronidaci, nicméně na plazmatické koncentrace haloperidolu nemá vliv.

#### Vliv haloperidolu na jiné léčivé přípravky

Haloperidol může zesilovat útlum CNS navozený alkoholem nebo léčivými přípravky tlumícími CNS, včetně hypnotik, sedativ a silných analgetik. Rovněž byly hlášeny zesílené účinky na CNS při kombinaci s methyldopou.

Haloperidol může antagonistovat účinek adrenalinu a jiných sympatomimetických léčivých přípravků (např. stimulancií, jako jsou amfetaminy) a zvrátit hypotenzní účinky adrenergických blokátorů, jako je guanethidin.

Haloperidol může antagonistovat účinek levodopy a jiných dopaminových agonistů.

Haloperidol je inhibitorem CYP2D6 a inhibuje metabolismus tricyklických antidepresiv (např. imipraminu, desipraminu), čímž zvyšuje jejich plazmatické koncentrace.

#### *Jiné formy interakce*

Při současném užívání lithia a haloperidolu byly hlášeny následující příznaky: encefalopatie, extrapyramidové symptomy, pozdní dyskineze, neuroleptický maligní syndrom, akutní mozkový syndrom a kóma. Většina z těchto příznaků je reverzibilní. Zůstává nejasné, zda se nejedná o samostatnou klinickou jednotku. U pacientů léčených současně lithiem a haloperidolem se však doporučuje léčbu okamžitě přerušit, jakmile se tyto příznaky objeví.

Byla hlášena antagonistace účinků antikoagulancia fenindionu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Omezené množství údajů u těhotných žen (údaje z více než 400 těhotenství) malformační nebo fetální/neonatální toxicitu haloperidolu nenaznačuje. Existují však ojedinělé kazuistiky vrozených vad po fetální expozici haloperidolu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je lepší se užívání přípravku Haloperidol Sopharma v těhotenství vyhnout.

Novorozenci vystavení antipsychotikům (včetně haloperidolu) v průběhu třetího trimestru těhotenství jsou ohroženi nežádoucími účinky, včetně extrapyramidových a/nebo abstinčních příznaků, které se mohou lišit co do intenzity a trvání po porodu. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertenze, hypotenze, třesu, somnolence, dechové tísně nebo poruchy příjmu potravy. Proto se doporučuje, aby byli novorozenci pečlivě sledováni.

### Kojení

Haloperidol se vylučuje do mateřského mléka. Malá množství haloperidolu byla detekována v plasmě a

moči kojenců matek léčených haloperidolem. O účincích haloperidolu na kojence nejsou dostatečné informace. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo vysadit léčbu haloperidolem je třeba učinit s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

#### Fertilita

Haloperidol zvyšuje hladiny prolaktinu. Hyperprolaktinémie může potlačovat hypothalamický GnRH, což vede ke snížené sekreci gonadotropinu z hypofýzy. To může inhibovat reprodukční funkce zhoršením tvorby steroidů v gonádách jak u pacientek, tak u pacientů (viz bod 4.4).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Haloperidol Sopharma má mírný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Může se objevit jistý stupeň sedace nebo snížení pozornosti, zejména při vyšších dávkách a na začátku léčby, přičemž tyto účinky mohou být potencovány alkoholem. Doporučuje se, aby pacienti byli poučeni, že během léčby nemají řídit ani obsluhovat stroje, dokud nebude známa jejich citlivost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Bezpečnost haloperidolu byla hodnocena u 284 pacientů léčených haloperidolem, kteří se účastnili 3 placebem kontrolovaných klinických studií a u 1295 pacientů léčených haloperidolem, kteří se účastnili 16 dvojitě zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studií.

Na základě souhrnných bezpečnostních údajů z těchto klinických studií byly nejčastěji hlášenými (% výskytu) nežádoucími účinky: extrapyramidové poruchy (34 %), insomnie (19 %), agitovanost (15 %), hyperkineze (13 %), bolest hlavy (12 %), psychotické poruchy (9 %), deprese (8 %), zvýšení tělesné hmotnosti (8 %), ortostatická hypotenze (7 %) a somnolence (5 %).

Kromě toho byla bezpečnost haloperidolu hodnocena u dalších 410 pacientů, kteří se účastnili 3 komparativních studií (1 porovnávací haloperidol-dekanoát s flufenazinem a 2 porovnávací haloperidol-dekanoát s perorálním haloperidolem), 9 otevřených studií a 1 studie odpovědi na dávku.

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly:

- hlášeny v klinických studiích s haloperidolem.
- hlášeny v klinických studiích s haloperidol-dekanoátem a související s léčivou látkou.
- z poregistračních zkušeností s haloperidolem a haloperidol-dekanoátem.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti takto: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), Časté ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  a  $<1/100$ ), Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  a  $<1/1\,000$ ), Velmi vzácné: ( $<1/10\,000$ ),

Není známo: z dostupných údajů nelze určit.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a v rámci každé kategorie četnosti podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Četnost				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie		Pancytopenie Agranulocytóza Trombocytopenie Neutropenie



<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita		Anafylaktická reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>				Hyperprolaktinémie	Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>					Hypoglykémie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Agitovanost Insomnie	Deprese Psychické poruchy	Zmatenost Snížené libido Ztráta libida Neklid		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Extrapyramidové poruchy Hyperkineze Bolest hlavy	Tardivní dyskineze Dystonie Dyskineze Akatizie Bradykineze Hypokineze Hypertonie Somnolence Třes Závrať	Konvulze Parkinsonismus Sedace Mimovolní svalové kontrakce	Poruchy hybnosti Maligní neuroleptický syndrom Nystagmus	Akineze Fenomén ozubeného kola Maskovitý obličej
<b>Poruchy oka</b>		Poruchy vidění Okulogyrická krize	Rozmazané vidění		

<b>Srdeční poruchy</b>			Tachykardie		Fibrilace komor Torsade de pointes Komorová tachykardie Extrasystoly
<b>Cévní poruchy</b>		Hypotenze Ortostatická hypotenze			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Dušnost	Bronchospasmus	Laryngální edém Laryngospasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Zápcha Sucho v ústech Hypersekrece slin Zvracení Nauzea			

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Abnormální testy jaterních funkcí	Hepatitida Žloutenka		Akutní selhání jater Cholestáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka	Fotosenzitivní reakce Kopřivka Pruritus Hyperhidróza		Angioedém Exfoliativní dermatitida Leukocytoklastická vaskulitida,
<b>Poruchy kosterní, svalové a pojivové tkáně</b>			Tortikolis Svalová rigidita Svalové spasmy Muskuloskeletální ztuhlost	Trismus, Svalové záškuby	Rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Retence moči			
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím</b>					Novorozenecký abstinenci syndrom (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		Erektální dysfunkce	Amenorea Galaktorea Dysmenorea Bolest prsů Nepříjemné pocity v	Menoragie Menstruační poruchy Sexuální dysfunkce	Gynekomastie Priapismus

			prsech		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			Porucha chůze Hypertermie Edém		Náhlé úmrtí Otok obličeje, Hypotermie
<b>Vyšetření</b>		Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení tělesné hmotnosti		Prodloužení QT na EKG	

Při léčbě haloperidolem byly hlášeny prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, komorové arytmie (fibrilace komor, komorová tachykardie), torsade de pointes a náhlé úmrtí.

Skupinové účinky antipsychotik

Při podávání antipsychotik byla hlášena srdeční zástava.

Případy žilního tromboembolismu, včetně případů plicní embolie a případů hluboké žilní trombózy, byly hlášeny v souvislosti s antipsychotiky. Četnost není známa.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky) případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy a známky

Projevy předávkování haloperidolem spočívají v zesílení známých farmakologických účinků a nežádoucích účinků. Nejvýraznějšími příznaky jsou silné extrapyramidové reakce, hypotenze a sedace. Extrapyramidová reakce se projevuje svalovou rigiditou a generalizovaným nebo lokalizovaným třesem. Rovněž je možná spíše hypertenze než hypotenze.

V extrémních případech se pacient může jevit jako komatózní s respirační depresí a hypotenzí, které mohou být natolik závažné, že vyvolají šokový stav. Je třeba zvážit riziko ventrikulárních arytmií, pravděpodobně spojených s prodloužením QTc intervalu

### Léčba

Specifické antidotum neexistuje. Léčba je podpůrná. Dialýza se při léčbě předávkování nedoporučuje, protože odstraňuje pouze malá množství haloperidolu (viz bod 5.2).

U komatózních pacientů je nutno zachovat průchodné dýchací cesty použitím orofaryngeální trubice nebo endotracheální trubice. Útlum dechu může vyžadovat umělou ventilaci.

Doporučuje se monitorování EKG a vitálních funkcí, které by mělo pokračovat do normalizace EKG. Doporučuje se léčba těžkých arytmií vhodnými antiarytmickými opatřeními.

Hypotenzi a oběhový kolaps lze zvrátit použitím intravenózních tekutin, plazmy nebo koncentrovaného albuminu a vasopresorických látek, jako je dopamin nebo noradrenalin. Adrenalin se používat nesmí, protože by mohl za přítomnosti haloperidolu vyvolat silnou hypotenzi.

Při těžkých extrapyramidových reakcích se doporučuje parenterálně podávat antiparkinsonikum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika; antipsychotika, deriváty butyrofenonu

ATC kód: N05AD01

#### Mechanismus účinku

Haloperidol je antipsychotikum patřící do skupiny butyrofenonů. Je silným centrálním antagonistou dopaminových receptorů typu 2 a v doporučených dávkách má nízkou alfa-1 antiadrenergní aktivitu a nemá žádnou antihistaminergní ani anticholinergní aktivitu.

#### Farmakodynamické účinky

Haloperidol potlačuje bludy a halucinace jako přímý důsledek blokování dopaminergního přenosu signálu v mezolimbické cestě. Centrální účinky blokování dopaminu se projevují na bazálních gangliích (nigrostriatální svazky). Haloperidol vyvolává účinnou psychomotorickou sedaci, což vysvětluje příznivé účinky na mánii a další syndromy agitovanosti.

Příčinou nežádoucích extrapyramidových motorických účinků (dystonie, akatizie a parkinsonismus) je pravděpodobně aktivita na bazálních gangliích.

Antidopaminergní účinky haloperidolu na laktotropní buňky v přední části hypofýzy vysvětlují hyperprolaktinemii v důsledku inhibice dopaminem zprostředkované tonické inhibice sekrece prolaktinu. Aktivitu proti nauce a zvracení navíc vysvětlují antidopaminergní účinky na chemorecepční spouštěcí zónu area postrema.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

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

#### Distribuce

Střední hodnota vazby haloperidolu na plazmatické proteiny u dospělých je přibližně 88 až 92 %. Existuje velká interindividuální variabilita vazby na plazmatické proteiny. Haloperidol se rychle distribuuje do různých tkání a orgánů, jak ukazuje velký distribuční objem (střední hodnoty 8 až 21 l/kg po intravenózním podání). Haloperidol snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou. Rovněž prostupuje placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

#### Biotransformace

Haloperidol se extenzivně metabolizuje v játrech. Hlavní metabolické cesty haloperidolu u člověka zahrnují glukuronidaci, redukci ketonové skupiny, oxidační N-dealkylaci a tvorbu pyridinových metabolitů. Má se za to, že metabolity haloperidolu k jeho aktivitě významně nepřispívají. Redukční cesta však představuje přibližně 23 % biotransformace, přičemž zpětnou konverzi redukováného

metabolitu haloperidolu na haloperidol nelze zcela vyloučit. Na metabolismu haloperidolu se podílí enzymy CYP3A4 a CYP2D6 patřící do cytochromu P450. Metabolismus haloperidolu může být inhibicí nebo indukci CYP3A4 nebo inhibicí CYP2D6 ovlivněn. Snížená aktivita enzymu CYP2D6 může vést ke zvýšeným koncentracím haloperidolu.

#### Eliminace

Terminální eliminační poločas haloperidolu po intramuskulárním podání je v průměru 21 hodin (rozmezí 13 až 36 hodin). Zdánlivá clearance haloperidolu po extravaskulárním podání se pohybuje od 0,9 do 1,5 l/h/kg, přičemž u pomalých metabolizátorů na CYP2D6 je snižena. Snižena aktivita enzymu CYP2D6 může vést ke zvýšeným koncentracím haloperidolu. Interindividuální variabilita (koeficient variance, %) clearance haloperidolu byla v populační farmakokinetické analýze u pacientů se schizofrenií odhadnuta na 44 %. Po intravenózním podání haloperidolu se 21 % dávky vyloučilo do stolice a 33 % do moči. V nezměněné formě se do moči vylučují méně než 3 % dávky.

#### Linearita/nelinearita

U dospělých existuje mezi dávkou haloperidolu a plazmatickými koncentracemi lineární vztah.

#### Zvláštní populace

##### Starší osoby

Plazmatické koncentrace haloperidolu u starších pacientů jsou po podání stejné dávky vyšší než u mladších dospělých. Výsledky malých klinických studií naznačují u starších pacientů nižší clearance a delší eliminační poločas haloperidolu. Tyto výsledky jsou v rámci pozorované variability farmakokinetiky haloperidolu. U starších pacientů se doporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

##### Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Asi jedna třetina dávky haloperidolu se vylučuje do moči, převážně jako metabolity. V nezměněné formě se močí vyloučí méně než 3 % podaného haloperidolu. Má se za to, že metabolity haloperidolu k jeho aktivitě významně nepřispívají, i když zpětnou konverzi redukováného metabolitu haloperidolu na haloperidol nelze zcela vyloučit. Ačkoliv se neočekává, že by porucha renálních funkcí ovlivnila eliminaci haloperidolu v klinicky relevantní míře, doporučuje se opatrnost u pacientů s poruchou funkce ledvin, zvláště s těžkou poruchou funkce ledvin, vzhledem k dlouhému biologickému poločasu haloperidolu a jeho redukováného metabolitu a možnosti akumulace (viz bod 4.2).

Kvůli vysokému distribučnímu objemu haloperidolu a jeho silné vazbě na proteiny se pouze velmi malé množství odstraní dialýzou.

##### Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku haloperidolu nebyl hodnocen. Porucha funkce jater však může mít na farmakokinetiku haloperidolu významný vliv, protože je v játrech rozsáhle metabolizován. Proto se u pacientů s poruchou funkce jater doporučuje poloviční zahajovací dávka a opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

#### Vztah farmakokinetiky/farmakodynamiky

##### Terapeutické koncentrace

Na základě údajů publikovaných z mnoha klinických studií se terapeutické odpovědi u většiny pacientů s akutní nebo chronickou schizofrenií dosáhne při plazmatických koncentracích 1 až 10 ng/ml. Část pacientů může v důsledku velké interindividuální variability farmakokinetiky haloperidolu vyžadovat koncentrace vyšší.

U pacientů s první epizodou schizofrenie lze terapeutické odpovědi dosáhnout při nízkých koncentracích 0,6 až 3,2 ng/ml, jak bylo odhadnuto na základě měření obsazenosti D2 receptorů a za předpokladu, že je k dosažení terapeutické odpovědi a omezení extrapyramidových symptomů nejvhodnější míra obsazenosti D2 receptorů 60 až 80 %. V průměru by se koncentrací v tomto rozmezí mělo dosáhnout pomocí dávek 1 až 4 mg denně.

Kvůli velké interindividuální variabilitě farmakokinetiky haloperidolu a vztahu mezi koncentrací a účinkem se doporučuje upravit individuální dávky haloperidolu na základě pacientovy odpovědi, přičemž se vezmou v úvahu údaje naznačující, že k dosažení poloviny maximální terapeutické odpovědi dochází se zpožděním 5 dnů. V individuálních případech lze zvážit měření koncentrací haloperidolu v krvi.

### Kardiovaskulární účinky

Riziko prodloužení QTc intervalu se zvyšuje s dávkou haloperidolu a s plazmatickými koncentracemi haloperidolu.

### Extrapyramidové symptomy

Extrapyramidové symptomy se mohou objevit i v terapeutickém rozmezí, i když četnost je obvykle vyšší při dávkách vedoucích k vyšším než terapeutickým koncentracím.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity při opakovaných dávkách a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U hlodavců vedlo podávání haloperidolu ke snížené fertilitě, omezené teratogenitě a toxickým účinkům na embryo.

Ve studii kancerogenity haloperidolu byla u myších samic pozorována na dávce závislá zvýšení počtů adenomů hypofýzy a karcinomů mammy. Tyto nádory mohou být způsobeny dlouhodobou antagonizací dopaminu na receptorech D2 a hyperprolaktinemií. Relevance těchto zjištění nádorů u hlodavců ohledně rizika u člověka není známa.

V několika publikovaných studiích bylo prokázáno, že haloperidol *in vitro* v srdci blokuje kanál hERG. V řadě *in vivo* studií způsobilo u některých zvířecích modelů intravenózní podávání haloperidolu významné prodloužení QTc intervalu v dávkách okolo 0, 3 mg, což vedlo k plazmatickým hladinám C<sub>max</sub> nejméně 7- až 14krát vyšším, než jsou terapeutické plazmatické koncentrace 1 až 10 ng/ml, které byly v klinických studiích účinné u většiny pacientů. Tyto intravenózní dávky, které prodlužovaly QTc interval, nevyvolávaly arytmie. V některých studiích na zvířatech vyvolávaly vyšší intravenózní dávky haloperidolu 1 mg/kg nebo vyšší prodloužení QTc intervalu a/nebo komorové arytmie při plazmatických hladinách C<sub>max</sub> nejméně 38- až 137krát vyšších, než jsou terapeutické plazmatické koncentrace, které byly v klinických studiích účinné u většiny pacientů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina mléčná, voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

Chraňte před mrazem

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Bezbarvé skleněné ampule s vyznačeným místem pro otevření ampule, 10 ampulí v blistru z PVC fólie; 1 nebo 10 blisterů v krabičce s příbalovou informací.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sopharma AD  
16 Iliensko Shosse Str.  
1220 Sofia, Bulharsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Reg. číslo 20020051

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

17.01.2002/29.12.2006

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Leden 2018