

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

Се препорачува ниска почетна доза, која потоа може да се прилагоди врз основа на одговорот на пациентот. Пациентите секогаш мора да се одржуваат со минималната ефикасна доза (погледнете во точка 5.2).

Препораките за дозирањето на таблетите Халоперидол Крка се прикажани во Табела 1.

Табела 1: Препораки за дозирање на халоперидол кај возрасни на возраст од 18 години и повеќе

<p>Терапија на шизофренија и шизоафективно нарушување</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 до 10 mg/ден перорално, како единечна доза или во 2 поделени дози. Пациентите со прва епизода на шизофренија, генерално, одговараат на доза од 2 до 4 mg/ден, додека пациентите со повеќекратни епизоди на шизофренија може да имаат потреба од дози до 10 mg/ден.• Прилагодувањето на дозата може да се врши на секои 1 до 7 дена.• Кај повеќето пациенти дозите повисоки од 10 mg/ден не покажаа поголема ефикасност во однос на помалите дози и може да предизвикаат зголемена инциденца на екстрапираמידални симптоми. Кога се разгледуваат дозите повисоки од 10 mg/ден треба да се процени индивидуалната корист-ризик од терапијатат.• Максималната доза е 20 mg/ден, поради тоа што безбедносните проблеми ги надминуваат клиничките придобивки од третманот со повисоки дози.
<p>Акутна терапија на делириум кога нефармаколошките терапии не се успешни</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 до 10 mg/ден перорално, како единечна доза или во 2 до 3 поделени дози.• Третманот треба да се започне со најниската можна доза, а дококу агитацијата продолжи, дозата треба да се прилагоди со стапки на зголемување на 2 до 4 часовен интервал, до максимална доза од 10 mg/ден.
<p>Терапија на умерени до тешки манични епизоди поврзани со биполарно растројство I</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 до 10 mg/ден перорално, како единечна доза или во 2 поделени дози.• Прилагодувањето на дозата може да се врши на секои 1 до 3 дена.• Кај повеќето пациенти дозите повисоки од 10 mg/ден не покажаа поголема ефикасност во однос на помалите дози и може да предизвикаат зголемена инциденца на екстрапираמידални симптоми. Кога се разгледуваат дозите повисоки од 10 mg/ден треба да се процени индивидуалната корист-ризик од терапијата.• Максималната доза е 15 mg/ден, поради тоа што безбедносните проблеми ги надминуваат клиничките придобивки од терапијата со повисоки дози.• Континуираната употреба на лекот Халоперидол Крка треба да се процени во раната фаза на почетокот на терапија (погледнете во точка 4.4).
<p>Терапија на акутна психомоторна агитација поврзана со психотично растројство или манични епизоди на биполарно растројство I.</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 до 10 mg перорално, доколку е потребно се повторува по 12 часа до максимум од 20 mg/ден.• Континуираната употреба на лекот Халоперидол Крка треба да се процени во раната фаза на почетокот на терапијата (погледнете во точка 4.4).• Кога се префрла од интравенска инјекција на халоперидол на перорален третман со лекот Халоперидол Крка, треба да се започне со сооднос на конверзија на дозата од 1: 1, проследено со прилагодување на дозата врз основа на клиничкиот одговор.

Третман на перзистентна агресија и психотични симптоми кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција и васкуларна деменција кога нефармаколошките третмани не се успешни и кога постои ризик од самоповредување или повредување на другите.

- 0,5 до 5 mg/ден перорално, како единечна доза или во 2 поделени дози.
- Прилагодувањето на дозата може да се врши на секои 1 до 3 дена.
- Потребата од континуирана терапија мора да се преиспита по најмногу 6 недели.

Терапија на нарушувања на тикот, вклучувајќи и Туретов синдром, кај пациенти со сериозно нарушување, откако едукативните, психолошките и другите фармаколошки терапии не биле успешни.

- 0,5 до 5 mg/ден перорално, како единечна доза или во 2 поделени дози.
- Прилагодувањето на дозата може да се врши на секои 1 до 7 дена.
- Потребата од континуирана терапија мора да се преиспита на секои 6 до 12 месеци.

Терапија на блага до умерена хореа кај Хантингтонова болест, кога останатите лекови не се ефикасни или не се толерираат.

- 2 до 10 mg/ден перорално, како единечна доза или во 2 поделени дози.
- Прилагодувањето на дозата може да се врши на секои 1 до 3 дена.

Пероралниот раствор на халоперидол треба да се користи за единечни дози што се пониски од 1 mg, што не може да се добијат со таблетите Халоперидол Крка.

Повлекување на терапијата

Се препорачува постепено повлекување на халоперидол (погледнете во точка 4.4).

Пропуштена доза

Ако пациентите пропуштаат доза, се препорачува да ја земат следната доза според вообичаеното, и да не земаат двојна доза.

Посебни популации

Постари лица

Кај постарите пациенти се препорачуваат следниве почетни дози на халоперидол:

- Терапија на перзистентна агресија и психотични симптоми кај пациенти со умерена до тешка Алцхајмерова деменција и васкуларна деменција кога нефармаколошките терапии не се успешни и кога постои ризик од самоповредување или повредување на другите - 0,5 mg/ден.
- Сите останати индикации - половина од најниската доза за возрастите

Дозата на халоперидол може да се прилагоди врз основа на одговорот на пациентот. Кај постарите пациенти се препорачува внимателно и постепено зголемување на дозата.

Максималната доза кај постарите пациенти е 5 mg/ден.

Дозите повисоки од 5 mg/ден треба да се земат предвид само кај пациенти кои толерирале повисоки дози и откако ќе се преиспита индивидуалниот профил на пациентот на корист-ризик од терапијата.

Ренално нарушување



Не е проценето влијанието на реналното нарушување врз фармакокинетиката на халоперидол. Не се препорачува прилагодување на дозата, но се препорачува претпазливост при терапија на пациенти со бубрежно нарушување. Сепак, кај пациентите со тешко ренално нарушување може да биде потребна помала почетна доза, со последователни прилагодувања со помали стапки и на подолги интервали отколку кај пациентите без ренално нарушување (погледнете во точка 5.2).

Хепатално нарушување

Не е проценето влијанието на хепаталното нарушување врз фармакокинетиката на халоперидол. Поради тоа што халоперидол во голема мера се метаболизира во црниот дроб, се препорачува преполовување на почетната доза и прилагодување на дозата со помали стапки и на подолги интервали отколку кај пациентите без хепатално нарушување (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

Препораките за дозирање на таблетите Халоперидол Крка се прикажани во Табела 4.

Табела 4: Препораки за дозирање на халоперидол кај педијатриската популација

Терапија на шизофренија кај адолесценти на возраст од 13 до 17 години кога другите фармаколошки терапии не биле успешни или не се толерираат.

- Препорачаната доза е 0,5 до 3 mg/ден, администрирана перорално во поделени дози (2 до 3 пати на ден).
- Кога се разгледуваат дози повисоки од 3 mg/ден се препорачува индивидуално да се процени користа и ризикот од терапијата.
- Максималната препорачана доза е 5 mg/ден.
- Времетраењето на терапијата мора да се процени индивидуално.

Терапија на перзистентна, тешка агресија кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години со аутизам или распространети развојни нарушувања, кога другите терапии не успеале или не се толерираат.

- Препорачаните дози се 0,5 до 3 mg/ден кај деца на возраст од 6 до 11 години и 0,5 до 5 mg/ден кај адолесценти на возраст од 12 до 17 години, администрирани перорално во поделени дози (2 до 3 пати на ден).
- Потребата од континуирана терапија мора да се преиспита по 6 недели.

Терапија на нарушувања на тикот, вклучувајќи и Туретов синдром, кај деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години со сериозно нарушување, откако едукативните, психолошките и другите фармаколошки терапии не биле успешни.

- Препорачаните дози се 0,5 до 3 mg/ден кај деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години, администрирани перорално во поделени дози (2 до 3 пати на ден).
- Потребата од континуирана терапија мора да се преиспита на секои 6 до 12 месеци.

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на таблетите Халоперидол Крка кај деца на помала возраст од возраста што е дефинирана во индикациите. Нема достапни податоци за деца на возраст под 3 години.

Начин на администрација

Таблетите Халоперидол Крка се наменети за перорална употреба.

4.3 Контраиндикации



- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Коматозна состојба.
- Депресија на централниот нервен систем (ЦНС).
- Паркинсонова болест.
- Деменција со Луи телца.
- Прогресивна супрануклеарна парализа.
- Познато продолжување на QTc интервалот или вроден синдром на долг QT.
- Неодамнешен акутен миокарден инфаркт.
- Некомпензирана срцева слабост.
- Историја на вентрикуларна аритмија или torsades de pointes.
- Некоригирана хипокалемија.
- Истовремена терапија со лекови кои го продолжуваат QT интервалот (погледнете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Зголемена смртност кај постари лица со деменција

Кај психијатриски пациенти кои примале антипсихотици, вклучувајќи го и халоперидол, биле пријавени ретки случаи на ненадејна смрт (погледнете во точка 4.8).

Постарите пациенти со психоза поврзана со деменција, што се третирани со антипсихотици, се изложени на зголемен ризик од смртност. Во анализите на седумнаесет плацебо-контролирани студии (со модално траење од 10 недели), што во голема мера биле спроведени кај пациенти кои земале атипични антипсихотици, бил откриен ризик од смртност кај третираните пациенти што бил за 1,6 до 1,7 пати поголем од ризикот од смртност кај пациентите што биле третирани со плацебо. Во текот на една типична 10-неделна контролирана студија, стапката на смртност кај пациентите третирани со антипсихотици била приближно 4,5%, во споредба со стапката од приближно 2,6% во плацебо групата. Иако причините за смртта биле разновидни, било забележано дека повеќето смртни случаи по природа биле или кардиоваскуларни (на пример, срцева слабост, ненадејна смрт) или инфективни (на пример, пневмонија). Опсервациските студии сугерираат дека терапијата на постари пациенти со халоперидол е исто така поврзана со зголемена смртност. Оваа асоцијација може да биде посилен за халоперидол отколку за атипичните антипсихотични лекови, и таа е најизразена во првите 30 дена од почетокот на терапијата и продолжува во период од најмалку 6 месеци. Степенот до кој оваа асоцијација може да се поврзе со лекот, а не со неразјаснетите карактеристики на пациентот, сè уште не е утврден.

Несакани кардиоваскуларни дејства

Со халоперидол биле пријавени продолжување на QTc и/или вентрикуларни аритмии, како и ненадејна смрт (погледнете во точките 4.3 и 4.8). Ризикот од овие настани се чини дека се зголемува со високите дози, високите концентрации во плазмата, кај предиспонирани пациенти или при парентерална употреба, особено интравенозна администрација.

Се препорачува претпазливост кај пациенти со брадикардија, срцево заболување, семејна историја на продолжување на QTc или историја на изложеност на големи количини алкохол. Потребна е претпазливост и кај пациенти со потенцијално високи плазматски концентрации (погледнете во точка 4.4, Слаби метаболизатори на CYP2D6).

Пред терапијата се препорачува правење на почетно ЕКГ. За време на терапијата, кај сите пациенти мора да се процени потребата од ЕКГ следење во однос на продолжување на QTc интервалот и вентрикуларни аритмии. Додека трае терапијата, доколку QTc е продолжен се препорачува да се намали дозата, меѓутоа доколку QTc надмине 500 ms, терапијата со халоперидол мора да се прекине.



Нарушувањата на електролитите, како што се хипокалемија и хипомагнезмија, го зголемуваат ризикот од вентрикуларни аритмии и тие мора да бидат коригирани пред да се започне терапијата со халоперидол. Затоа, се препорачува почетно и периодично следење на електролитите.

Исто така, била пријавена и појавата на тахикардија и хипотензија (вклучувајќи и ортостатска хипотензија) (погледнете во точка 4.8). Се препорачува претпазливост кога халоперидол им се дава на пациенти кои се манифестираат со хипотензија или ортостатска хипотензија.

Цереброваскуларни настани

Во рандомизираните, плацебо-контролирани клинички студии кај популацијата со деменција, бил забележан приближно 3 пати поголем ризик од несакани цереброваскуларни настани со некои атипични антипсихотици. Во опсервациските студии што ја споредуваат стапката на мозочен удар кај постари пациенти изложени на било каков антипсихотик со стапката на мозочен удар кај оние кои не се изложени на такви лекови, била откриена зголемена стапка на мозочен удар кај изложените пациенти. Ова зголемување може да биде поголемо за сите бутирофенони, вклучувајќи го и халоперидол. Механизмот за овој зголемен ризик не е познат. Зголемениот ризик не може да се исклучи и за другите популации на пациенти. Лекот Халоперидол Крка мора да се користи со претпазливост кај пациенти со ризик фактори за мозочен удар.

Невролептичен малиген синдром

Халоперидол бил поврзан со невролептичен малиген синдром: редок идиосинкратичен одговор кој се карактеризира со хипертермија, генерализирана ригидност на мускулите, автономна нестабилност, променета свест и зголемени нивоа на креатин фосфокиназа во серумот. Хипертермијата често е ран знак на овој синдром. Антипсихотичната терапија мора веднаш да се повлече и треба да се воведат соодветна супортивна терапија и внимателно следење.

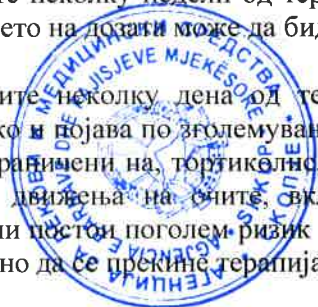
Тардивна дискинезија

Тардивна дискинезија може да се појави кај некои пациенти кои се на долготрајна терапија или по прекин на терапијата со лекот. Синдромот главно се карактеризира со неволни ритмички движења на јазикот, лицето, устата или вилицата. Кај некои пациенти манифестациите може да бидат трајни. Синдромот може да биде замаскиран кога се повторува терапијата, кога се зголемува дозата или кога се врши префрлање на друг антипсихотик. Ако се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, мора да се земе предвид повлекување на терапијата со сите антипсихотици, вклучувајќи го и лекот Халоперидол Крка.

Екстрапираамидални симптоми

Може да се појават екстрапираамидални симптоми (на пр. тремор, ригидност, хиперсаливација, брадикинезија, акатизија, акутна дистонија). Употребата на халоперидол била поврзана со развој на акатизија, која се карактеризира со субјективно непријатен или вознемирувачки немир и потреба од движење, често придружена со неможност да се седи или стои мирно. До оваа појава најверојатно може да дојде во текот на првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите што ќе ги развијат овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Акутна дистонија може да се појави во текот на првите неколку дена од терапијата со халоперидол, но била забележана и подоцнежна појава како и појава по зголемување на дозата. Дистоничните симптоми може да вклучуваат, но не се ограничени на, тортиколнис, гримаси на лицето, тризмус, протрузија на јазикот и абнормални движења на очите, вклучувајќи и окулогирска криза. Кај мажите и помладите возрасни групи постои поголем ризик да доживеат такви реакции. За акутната дистонија може да биде потребно да се прекине терапијата со лекот.



Антипаркинсонците од антихолинергичен тип, доколку е потребно може да бидат препишани за терапија на екстрапирамидалните симптоми, но се препорачува тие да не се препишуваат рутински како превентивна мерка. Доколку е потребна истовремена терапија со некој антипаркинсоник, може да биде потребно тој да се продолжи по запирањето на терапијата со лекот Халоперидол Крка, доколку неговата екскреција е побрза од онаа на халоперидол, со цел да се избегне развој или влошување на екстрапирамидалните симптоми. Мора да се земе предвид можното зголемување на интраокуларниот притисок кога антихолинергичните лекови, вклучувајќи ги и антипаркинсонците, се администрираат истовремено со лекот Халоперидол Крка.

Епилептични напади/конвулзии

Било пријавено дека халоперидол може да предизвика епилептични напади. Се препорачува претпазливост кај пациенти кои страдаат од епилепсија и во услови кои predisponираат конвулзии (на пример, откажување од алкохол и оштетување на мозокот).

Хепатобилијарни ризици

Поради тоа што халоперидол се метаболизира од страна на црниот дроб, кај пациентите со нарушување на црниот дроб се препорачува прилагодување на дозата и претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 5.2). Пријавени се изолирани случаи на абнормалности на функцијата на црниот дроб или хепатитис, најчесто холестатски (погледнете во точка 4.8).

Ризици по ендокриниот систем

Тироксинот може да ја предизвика токсичноста на халоперидол. Антипсихотичната терапија кај пациенти со хипертироидизам мора да се користи само со претпазливост и секогаш мора да биде придружена со терапија за постигнување на еутироидна состојба.

Несаканите хормонални дејства на антипсихотиците вклучуваат хиперпролактинемија, што може да предизвика галактореја, гинекомастија и олигоменореја или аменореја (погледнете во точка 4.8). Студиите за култура на ткиво сугерираат дека растот на клетките кај човечки тумори на дојка може да биде стимулиран од пролактин. Иако во клиничките и епидемиолошките студии не била докажана јасна поврзаност на администрацијата на антипсихотици и појавата на тумори на дојка кај луѓето, се препорачува претпазливост кај пациенти со релевантна медицинска историја. Лекот Халоперидол Крка мора да се користи со претпазливост кај пациенти со претходно постоечка хиперпролактинемија и кај пациенти со тумори што можеби зависат од пролактин (погледнете во точка 5.3).

При терапијата со халоперидол биле пријавени хипогликемија и синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (погледнете во точка 4.8).

Венски тромбоемболизам

Со антипсихотиците биле пријавени случаи на венски тромбоемболизам (ВТЕ). Поради тоа што пациентите третирани со антипсихотици често се презентираат со стекнати ризик фактори за ВТЕ, сите можни ризик фактори за ВТЕ треба да се идентификуваат пред и за време на терапијата со лекот Халоперидол Крка и треба да се преземат превентивни мерки.



Одговор на терапија и повлекување на лекот

Кај шизофренијата, одговорот на антипсихотичната терапија може да биде одложен.

Ако се повлече терапијата со антипсихотиците, може да поминат неколку недели или месеци пред да стане очигледна рекурентата на симптомите поврзани со постоечката состојба.

Постојат многу ретки извештаи за појава на акутни симптоми на повлекување (вклучувајќи гадење, повраќање и несоница) по наглото повлекување на терапијата со високи дози на антипсихотици. Како мерка на претпазливост се препорачува постепено повлекување.

Пациенти со депресија

Се препорачува лекот Халоперидол Крка да не се користи како монотерапија кај пациенти кај кои преовладува депресијата. За лекување на состојбите во коишто коегзистираат депресијата и психозата, тој може да се комбинира со антидепресиви (погледнете во точка 4.5).

Преминување од манија во депресија

При терапија на манични епизоди на биполарно растројство постои ризик пациентите да преминат од манија во депресија. Следењето на пациентите во однос на преминувањето во депресивна епизода со придружните ризици како што е самоубиствено однесување е важно, за да може да се интервенира кога ќе се појават такви преминувања.

Слаби метаболизатори на CYP2D6

Лекот Халоперидол Крка треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои се познати како слаби метаболизатори на цитохром P450 (CYP) 2D6 и кај коишто се коадминистрира CYP3A4 инхибитор.

Педијатриска популација

Достапните безбедносни податоци кај педијатриската популација укажуваат на ризик од развој на екстрапираминални симптоми, вклучувајќи и тардивна дискинезија и седација. Достапни се само ограничени безбедносни податоци од долготрајните студии.

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Таблетите Халоперидол Крка од 2 mg содржат лактоза и сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на фруктоза или галактоза, недостаток на Лап-лактаза, гликозо-галактозна малапсорпција или недостаток на сахароза-изомалтаза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракција биле извршени само кај возрасни.

Кардиоваскуларни дејства

Лекот Халоперидол Крка е контраиндициран во комбинација со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QTc интервалот (погледнете во точка 4.3). Примерите вклучуваат:

- Антиаритмици од класа IA (на пр. дисопирамид, кинидин).
- Антиаритмици од класа III (на пр. амиодарон, дофетилид, дронедарон, ибутилид, соталол).
- Одредени антидепресиви (на пр. циталопрам, есциталопрам).
- Одредени антибиотици (на пр. азитромицин, кларитромицин, еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, телитромицин).
- Други антипсихотици (на пр. деривати на фенотијазин, сертиндол, пимозид, випразидон)
- Одредени антимиотици (на пр. пентамидин).
- Одредени антималарици (на пр. халофантрин).
- Одредени гастроинтестинални лекови (на пр. доласетрон).
- Одредени лекови што се користат при карцином (на пр. торемифен, вандетаниб).



- Некои други лекови (на пр. бепридил, метадон).

Оваа листа не е целосна.

Се препорачува претпазливост кога лекот Халоперидол Крка се користи во комбинација со лекови за кои се знае дека предизвикуваат електролитен дисбаланс (погледнете во точка 4.4).

Лекови што можат да ја зголемат концентрацијата на халоперидол во плазмата

Халоперидол се метаболизира по неколку патишта (погледнете во точка 5.2). Главните патишта се глукуронидацијата и кетонската редукција. Вклучен е и ензимскиот систем на цитохром P450, особено CYP3A4 и, во помала мера, CYP2D6. Инхибицијата на овие метаболни патишта од страна на некој друг лек или намалувањето на ензимската активност на CYP2D6, може да доведе до зголемена концентрација на халоперидол. Дејството на инхибиција на CYP3A4 и намалена ензимска активност на CYP2D6 може да биде адитивно (погледнете во точка 5.2). Врз основа на ограничени, а понекогаш и контрадикторни информации, потенцијалното зголемување на концентрацијата на халоперидол во плазмата кога е коадминистриран со инхибитор на CYP3A4 и/или CYP2D6 може да се движи од 20 до 40%, иако во некои случаи било забележано зголемување до 100%. Примерите на лекови што можат да ја зголемат концентрацијата на халоперидол во плазмата (засновано на клиничкото искуство или на механизам на интеракција помеѓу лековите) вклучуваат:

- Инхибитори на CYP3A4 - алпрозолам, флувоксамин, индинавир, итраконазол, кетоназол, нефазодон, посаконазол, саквинавир, верапамил, вориконазол.
- Инхибитори на CYP2D6 - бупропион, хлорпромазин, дулоксетин, пароксетин, прометазин, сертралин, венлафаксин.
- Комбинирани инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6: флуоксетин, ритонавир.
- Неизвесен механизам - буспирон.

Оваа листа не е целосна.

Зголемените плазматски концентрации на халоперидол може да доведат до зголемен ризик од несакани дејства, вклучувајќи и пролонгирање на QTc (погледнете во точка 4.4). Зголемувања на QTc биле забележани кога халоперидол се дава во комбинација со метаболните инхибитори кетоназол (400 mg/ден) и пароксетин (20 mg/ден).

Пациентите кои земаат халоперидол истовремено со вакви лекови се препорачува да се следат за знаци или симптоми на зголемени или продолжени фармаколошки дејства на халоперидол, а дозата на лекот Халоперидол Крка треба да се намали во согласност со потребите.

Лекови што можат да ја намалат концентрацијата на халоперидол во плазмата

Кoadминистрација на халоперидол со силни ензимски индуктори на CYP3A4 може постепено да ги намалува плазматските концентрации на халоперидол до тој степен што може да се намали ефикасноста. Примерите вклучуваат:

- Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, кантарион (*Hypericum perforatum*).

Оваа листа не е целосна.

Ензимската индукција може да се забележи по неколкудневна терапија. Максималната индукција на ензимите обично се забележува за приближно 2 недели и таа може да се одржи во истиот временски период по престанокот на терапијата со лекот. За време на комбинирана терапија со индуктори на CYP3A4, се препорачува да се следат пациентите и да се зголеми дозата на лекот Халоперидол Крка според потребите. По повлекувањето на индукторот на



CYP3A4, концентрацијата на халоперидол може постепено да се зголемува и затоа може да биде потребно да се намали дозата на лекот Халоперидол Крка.

Познато е дека натриум валпроат ја инхибира глукуронидацијата, но тој не им влијае на концентрациите на халоперидол во плазмата.

Дејство на халоперидол врз други лекови

Халоперидол може да ја зголеми депресијата на ЦНС што е создадена од алкохолот или од лекови со депресивно дејство врз ЦНС, вклучувајќи хипнотици, седативи или силни аналгетици. Забележано е и засилено дејство врз ЦНС, при комбинацијата со метилдопа.

Халоперидол може да го антагонизира дејството на адреналин и други симпатомиметички лекови (на пр. стимуланси како амфетамини) и да ги неутрализира дејствата на намалување на крвниот притисок на блокирачките адренергични лекови, како што е гванетидин.

Халоперидол може да го антагонизира дејството на леводопа и други допамински агонисти.

Халоперидол е инхибитор на CYP2D6. Халоперидол го инхибира метаболизмот на трицикличните антидепресиви (на пр. имипрамин, дезипрамин), со што се зголемуваат плазматските концентрации на овие лекови.

Други форми на интеракција

Во ретки случаи, при истовремена употреба на литиум и халоперидол, биле забележани следниве симптоми: енцефалопатија, екстрапирамидални симптоми, тардивна дискинезија, невролептичен малиген синдром, акутен мозочен синдром и кома. Повеќето од овие симптоми биле реверзибилни. Останува нејасно дали ова претставува посебен клинички ентитет.

Како и да е, кај пациентите кои се лекуваат истовремено со литиум и лекот Халоперидол Крка, се препорачува терапијата да се прекине веднаш доколку се појават вакви симптоми.

Пријавен е антагонизам на дејството на антикоагулантот фениндион.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Умерена количина на податоци од бремени жени (повеќе од 400 исходи од бременоста) не укажуваат на малформативна или фето/неонатална токсичност на халоперидол. Сепак, постојат изолирани извештаи за случаи на вродени дефекти по изложеноста на фетусот на халоперидол во комбинација со други лекови. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Како мерка на претпазливост, се претпочита да се избегнува употребата на лекот Халоперидол Крка за време на бременоста.

Новороденчињата што се изложени на антипсихотици (вклучително и халоперидол) во текот на третиот триместар од бременоста се изложени на ризик од несакани реакции, вклучувајќи и екстрапирамидални симптоми и/или симптоми на повлекување, кои можат да се разликуваат според тежината и времетраењето по породувањето. Постојат извештаи за агитираност, хипертонија, хипотонија, тремор, поспаност, респираторен дистрес или нарушување на хранењето. Поради тоа, се препорачува новороденчињата внимателно да се следат.

Доење

Халоперидол се излучува во мајчиното млеко. Мали количини на халоперидол биле откриени во плазмата и урината на доенчиња од мајки што биле третирани со халоперидол. Нема



доволно информации за дејствата на халоперидол врз доенчињата. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со лекот Халоперидол Крка, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената.

Плодност

Халоперидол го зголемува нивото на пролактин. Хиперпролактинемијата може да го потисне хипоталамусниот GnRH, што доведува до намалена секреција на гонадотропин од страна на хипофизата. Тоа може да ја инхибира репродуктивната функција преку нарушување на гонадалната стероидогенеза и кај жените и кај мажите (погледнете во точка 4.4).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Халоперидол Крка има умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Може да се појави одреден степен на седација или нарушување на будноста, особено при повисоки дози и на почетокот на терапијата и таа може да се потенцира со алкохол. Се препорачува пациентите да бидат советувани да не возат и да не ракуваат со машини за време на терапијата, сè додека не се утврди нивната чувствителност.

4.8 Несакани дејства

Безбедноста на халоперидол била проценета кај 284 пациенти третирани со халоперидол, кои учествувале во 3 плацебо-контролирани клинички студии и кај 1295 пациенти третирани со халоперидол, кои учествувале во 16 двојно слепи контролирани клинички студии со активен компаратор.

Врз основа на збирните безбедносни податоци од овие клинички студии, најчесто пријавени несакани реакции се: екстрапирамидално нарушување (34%), несоница (19%), агитација (15%), хиперкинезија (13%), главоболка (12%), психотично нарушување (9%), депресија (8%), зголемена телесна тежина (8%), тремор (8%), хипертонија (7%), ортостатска хипотензија (7%), дистонија (6%) и сомноленција (5%).

Покрај тоа, безбедноста на халоперидол деканоат била проценета кај 410 пациенти кои учествувале во 3 компараторни студии (1 за споредување на халоперидол деканоат наспроти флуфеназин и 2 за споредување на формулацијата на деканоат со перорален халоперидол), 9 отворени студии и 1 студија за дозен одговор.

Во Табела 5 се наведени несаканите реакции на следниот начин:

- Што биле пријавени во клиничките студии со халоперидол.
- Што биле пријавени во клиничките студии со халоперидол деканоат и се однесуваат на активната супстанција.
- Од постмаркетиншкото искуство со халоперидол и халоперидол деканоат.

Фреквенциите на несаканите реакции се засноваат на (или се проценети од) клинички испитувања или епидемиолошки студии со халоперидол и се класифицираат со користење на следнава конвенција:

Многу чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Помалку чести	$\geq 1/1.000$ до $< 1/100$
Ретки	$\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$
Многу ретки	$< 1/10.000$
Непознати	фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци.



Несаканите реакции се претставени според класата на системи на органи и почнувајќи од најсериозното во рамки на секоја категорија на фреквенции.

Табела 5: Несакани реакции

Класа на системи на органи	Несакана реакција				
	Фреквенција				
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Леукопенија		Панцитопенија Агранулоцитоза Тромбоцитопенија Неутропенија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Преосетливост		Анафилактична реакција
Ендокрини нарушувања				Хиперпролактинемија	Несоодветна секреција на антидиуретичен хормон
Метаболни нарушувања и нарушувања во исхраната					Хипогликемија
Психијатриски нарушувања	Агитација Несоница	Психотично нарушување Депресија	Конфузна состојба Губење на либидото Намалено либидо Немир		
Нарушувања на нервниот систем	Екстрапирамидално нарушување Хиперкинезија Главоболка	Тардивна дискинезија Акатизија Брадикинезија Дискинезија Дистонија Хипокинезија Хипертонија Вртоглавица Сомноленција Тремор	Конвулзија Паркинсонизам Седација Неволин мускулни контракции	Невролептичен малиген синдром Моторна дисфункција Нистагмус	Акинезија Мускулна ригидност Лице како маска
Нарушувања на очите		Окулогирска криза Визуелно нарушување	Заматен вид		
Кардијални нарушувања			Тахикардија		Вентрикуларна фибрилација Torsade de pointes Вентрикуларна

Класа на системи на органи	Несакана реакција				
	Фреквенција				
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
					тахикардија Екстрасистоли
Васкуларни нарушувања		Хипотензија Ортостатска хипотензија			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Диспнеа	Бронхоспазам	Ларингеален едем Ларингоспазам
Гастроинтестинални и нарушувања		Повраќање Гадење Запек Сува уста Хиперсекреција на плунка			
Хепатобилијарни нарушувања		Абнормален тест за функцијата на црниот дроб	Хепатитис Жолтица		Акутна хепатална инсуфициенција Холестаза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип	Фотосензитивна реакција Уртикарија Пруритус Хиперхидроза		Ангиоедем Ексфолијативен дерматитис Леукоцитокластичен васкулитис
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			Тортиколис Мускулна ригидност Мускулни грчеви Мускулно-скелетна вкочанетост	Тризмус Мускулни тикови	Рабдомиолиза
Ренални и уринарни нарушувања		Уринарна ретенција			
Бременост, пуерпериум и перинатални состојби					Неонатален синдром на повлекување на лекот (погледнете во точка 4.6)
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите		Еректилна дисфункција	Аменореја Галактореја Дисменореја Болка во градите Непријатност во градите	Менорагија Нарушување на менструалниот циклус Сексуална дисфункција	Пријапизам Гинекомастија

Класа на системи на органи	Несакана реакција				
	Фреквенција				
	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознати
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација			Хипертермија а Едем Нарушување на одот		Ненадејна смрт Фацијален едем Хипотермија
Испитувања		Зголемена телесна тежина Намалена телесна тежина		Продолжен QT интервал на електрокардиограм	

Со халоперидол била пријавена појавата на продолжен QT интервал на електрокардиограм, вентрикуларни аритмии (вентрикуларна фибрилација, вентрикуларна тахикардија), torsade de pointes и ненадејна смрт.

Ефекти на класата на антипсихотици

Со антипсихотиците била пријавена појавата на срцев застој.

Со антипсихотиците биле пријавени случаи на венски тромбоемболизам, вклучувајќи и случаи на белодробна емболија и случаи на длабока венска тромбоза. Фреквенцијата не е позната.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа/ризикот на лекот.

Несаканите реакции на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци

Манифестациите на предозирањето со халоперидол се влошена слика на познатите фармаколошки дејства и несакани реакции. Најчестите симптоми се: тешки екстрапирамидални реакции, хипотензија и седација. Екстрапирамидалната реакција се манифестира со мускулна ригидност и генерализиран или локализиран тремор. Исто така, постои поголема можност за појава на хипертензија, отколку на хипотензија.

Во екстремни случаи, кај пациентот се појавува кома со респираторна депресија и хипотензија што може да биде доволно сериозна за да создаде состојба слична на шок. Mora да биде земен предвид ризикот од вентрикуларни аритмии, евентуално поврзан со продолжувањето на QTc интервалот.

Терапија

Не постои специфичен противотров. Терапијата е супортивна. Ефикасноста на активниот јаглен не е утврдена. Дијализата не се препорачува при третман на предозирањето затоа што се отстрануваат само многу мали количини на халоперидол (погледнете во точка 5.2).

За пациентите во кома, мора да се одржат проодни дишните патишта со употреба на орофарингеален дишен пат или ендотрахеална цевка. За респираторната депресија може да биде потребно вештачко дишење.

Се препорачува следење на ЕКГ и виталните знаци, и следењето треба да продолжи сè додека ЕКГ не се нормализира. Се препорачува тешките аритмии да се третираат со соодветни антиаритмични мерки.

Хипотензијата и циркулаторниот колапс може да се третираат со употреба на интравенски течности, плазма или концентриран албумин и вазопресорни агенси, како што се допамин или норадреналин. Адреналинот не смее да се користи затоа што може да предизвика длабока хипотензија во присуство на халоперидол.

Во случаи на тешки екстрапирамидални реакции, се препорачува парентерална администрација на антипаркинсоник.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: психолептици, антипсихотици, деривати на бутирофенон, АТС код: N05AD01.

Механизам на дејство

Халоперидол е антипсихотик кој и припаѓа на групата на бутирофенони. Тој е потентен антагонист на допаминскиот рецептор тип 2, и при препорачани дози, има мала алфа-1 антиадренергична активност и нема антихистаминергична или антихолинергична активност.

Фармакодинамски ефекти

Халоперидол ги потиснува заблудите и халуцинациите како директна последица на блокирање на допаминергичната сигнализација во мезолимбичниот пат. Централното дејство на блокада на допамин има активност на базалните ганглии (нигростријатални снопови). Халоперидол предизвикува ефикасна психомоторна седација, што го објаснува поволното влијание врз манијата и останатите синдроми на агитираност.

Дејството врз базалните ганглии најверојатно е основа за несаканите екстрапирамидални моторни дејства (дистонија, акатизија и паркинсонизам).

Антидопаминергичните дејства на халоперидол на лакотропите во anteriорната хипофиза ја објаснуваат хиперпролактинемијата поради инхибицијата на тоничната инхибиција на секрецијата на пролактин што е посредувана од допамин.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Просечната биорасположивост на халоперидол по администрација на таблета или перорален раствор е 60 до 70%. Максималните плазматски нивоа на халоперидол по перорална доза вообичаено се постигнуваат во рок од 2 до 6 часа. Била забележана голема варијабилност во плазматската концентрација кај различни индивидуи. Стабилната состојба се постигнува во рок од 1 недела од почетокот на третманот.

Дистрибуција



Просечното врзување на халоперидол за плазматските протеини кај возрасните е приближно 88 до 92%. Постои голема варијабилност во врзувањето за плазматските протеини помеѓу различните индивидуи. Халоперидол брзо се дистрибуира до разни ткива и органи, како што е индицирано од големиот волумен на дистрибуција (средни вредности од 8 до 21 l/kg по интравенско дозирање). Халоперидол лесно ја преминува крвно-мозочната бариера. Исто така тој ја преминува плацентата и се излачува во мајчиното млеко.

Биотрансформација

Халоперидол се метаболизира екстензивно во црниот дроб. Главните метаболни патишта на халоперидол кај луѓето вклучуваат глукуронидизација, кетонска редуција, оксидативна Н - деалкилација и формирање на метаболити на пиридиниум. За метаболитите на халоперидол не се смета дека имаат значаен придонес во неговата активност; Сепак, редукиривниот пат претставува приближно 23% од биотрансформацијата и не може да се исклучи повратна конверзија на редуцираниот метаболит на халоперидол во халоперидол. Ензимите на цитохром P450 CYP3A4 и CYP2D6 се вклучени во метаболизмот на халоперидол. Инхибицијата или индукцијата на CYP3A4 или инхибицијата на CYP2D6, може да влијае на метаболизмот на халоперидол. Намалување на активноста на CYP2D6 ензимите може да доведе до зголемени концентрации на халоперидол.

Елиминација

Терминалниот полуживот на елиминација на халоперидол по перорална администрација изнесува во просек 24 часа (опсег на средни вредности од 15 до 37 часа). Очигледниот клиренс на халоперидол по екстраваскуларна администрација се движи од 0,9 до 1,5 l/h/kg и тој е намален кај слабите метаболизатори на CYP2D6. Намалената активност на CYP2D6 ензимите може да доведе до зголемена концентрација на халоперидол. Во популационата фармакокинетска анализа на пациенти со шизофренија, варијабилноста помеѓу различните индивидуи (коефициент на варијација,%) во клиренсот на халоперидол се проценува на 44%. По интравенска администрација на халоперидол, 21% од дозата се елиминира преку фецесот и 33% преку урината. Помалку од 3% од дозата се излачува во непроменета форма во урината.

Линеарност/нелинеарност

Постои линеарна врска помеѓу дозата на халоперидол и плазматската концентрација кај возрасните.

Посебни популации

Постари лица

Концентрациите на халоперидол во плазмата кај постари пациенти биле повисоки отколку кај помладите возрасни лица на кои им била администрирана истата доза. Резултатите од малите клинички студии укажуваат на понизок клиренс и подолг полуживот на халоперидол кај постарите пациенти. Резултатите се во рамките на забележаната варијабилност на фармакокинетиката на халоперидол. Кај постарите пациенти се препорачува прилагодување на дозата (погледнете во точка 4.2).

Ренално нарушување

Влијанието на реналното нарушување врз фармакокинетиката на халоперидол не било проценето. Околу една третина од дозата на халоперидол се излачува во урината, главно во форма на метаболити. Помалку од 3% од администрираниот халоперидол се елиминира во непроменета форма во урината. За метаболитите на халоперидол не се смета дека имаат значаен придонес во неговата активност, иако не може целосно да се исклучи повратна конверзија на



редуцираниот метаболит на халоперидол во халоперидол. Иако од нарушувањето на бубрежната функција не се очекува дека ќе и влијае на елиминацијата на халоперидол до клинички релевантен степен, кај пациентите со ренално нарушување се советува претпазливост, а особено кај оние со тешко нарушување, поради долгиот полуживот на халоперидол и неговиот редуциран метаболит и можноста за акумулација (погледнете во точка 4.2).

Заради големиот волумен на дистрибуција на халоперидол и заради високата стапка на врзување за протеините, само многу мали количини на лекот можат да се отстранат по пат на дијализа.

Хепатално нарушување

Влијанието на хепаталното нарушување врз фармакокинетиката на халоперидол не било проценето. Сепак, хепаталното нарушување може да има значителни дејства врз фармакокинетиката на халоперидол, поради тоа што тој екстензивно се метаболизира во црниот дроб. Затоа, кај пациентите со хепатално нарушување се препорачува прилагодување на дозата и претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Педијатриска популација

Од педијатриските студии биле добиени само ограничени податоци за плазматската концентрација, и во нив биле вклучени 78 пациенти со различни нарушувања (шизофренија, психотично нарушување, Туретов синдром, аутизам) кои добивале перорални дози на халоперидол до најмногу 30 mg/ден. Во овие студии главно биле вклучени деца и адолесценти на возраст од 2 до 17 години. Плазматските концентрации што биле измерени на различни временски интервали и по различно времетраење на третманот, или не можеле да се детектираат или се движеле до најмногу 44,3 ng/ml. Како и кај возрасните, била забележана голема варијабилност во плазматските концентрации помеѓу различни поединци. Бил забележан тренд на пократок полуживот кај децата во споредба со возрасните.

Во 2 студии кај деца кои биле третирани со халоперидол за тикови и Туретов синдром, позитивниот одговор бил поврзан со плазматски концентрации од 1 до 4 ng/ml

Фармакокинетски/фармакодинамски врски

Терапевтски концентрации

Врз основа на објавените податоци од повеќе клинички студии, терапевтскиот одговор кај повеќето пациенти со акутна или хронична шизофренија се добива при плазматска концентрација од 1 до 10 ng/ml. Кај одредена подгрупа на пациенти може да бидат потребни повисоки концентрации, како последица на високата варијабилност на фармакокинетиката на халоперидол кај различни поединци.

Кај пациенти со прва епизода на шизофренија третирани со формулации на халоперидол со краткотрајно дејство, терапевтскиот одговор може да се добие при концентрации што се многу ниски, како што се 0,6 до 3,2 ng/ml, како што е проценето врз основа на мерењата на зафатеноста на рецепторот D2 и под претпоставка дека зафатеноста на рецепторот D2 на ниво од 60-80%, е најсоодветна за добивање на терапевтски одговор и за ограничување на екстрапирамидалните симптоми. Во просек, концентрациите во овој опсег ќе се добијат со дози од 1 до 4 mg дневно.

Поради високата варијабилност на фармакокинетиката на халоперидол кај различни поединци и врската помеѓу концентрацијата и дејството, се препорачува да се прилагоди индивидуална доза на халоперидол врз основа на одговорот на пациентот, земајќи ги предвид податоците што сугерираат одложено време од 5 дена за постигнување на половина од максималниот



терапевтски одговор. Во одделни случаи може да се земе предвид мерење на концентрациите на халоперидол во крвта.

Кардиоваскуларни ефекти

Ризикот од продолжување на QTc интервалот се зголемува со дозата на халоперидол и со концентрациите на халоперидол во плазмата.

Екстрапирамидални симптоми

Екстрапирамидалните симптоми можат да се појават во рамки на терапевтскиот опсег, иако фреквенцијата е вообичаено повисока при дози што доведуваат до повисоки концентрации од терапевтските.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за токсичност на повторени дози и генотоксичност. Кај глодарите, администрацијата на халоперидол покажала намалување на плодноста, ограничена тератогеност, како и ембриотоксични дејства.

Во една студија за канцерогеност на халоперидол, кај глупци женки биле забележани зголемувања на аденоми на хипофизата и карциноми на млечната жлезда што биле дозно зависни. Овие тумори можат да бидат предизвикани од пролонгиран антагонизам на допамин D2 и хиперпролактинемија. Значењето на овие откритија на тумори кај глодарите во однос на ризикот кај луѓето не е познато.

Во неколку објавени *in vitro* студии било докажано дека халоперидол го блокира срцевиот hERG канал. Во голем број на *in vivo* студии, интравенската администрација на халоперидол кај некои животински модели предизвикала значително пролонгирање на QTc при дози од приближно 0,3 mg/kg, произведувајќи плазматски нивоа на C_{max} што биле за најмалку 7 до 14 пати поголеми од терапевтските плазматски концентрации од 1 до 10 ng/ml, кои биле ефикасни кај повеќето пациенти во клиничките студии. Овие интравенски дози, кои го продолжиле QTc, не предизвикале аритмии. Во некои студии кај животни, повисоките интравенски дози на халоперидол од 1 mg/kg или повеќе предизвикале продолжување на QTc и/или вентрикуларни аритмии при плазматски нивоа на C_{max} што биле за најмалку 38 до 137 пати повисоки од терапевтските плазматски концентрации кои биле ефикасни кај повеќето пациенти во клиничките студии.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблети од 2 mg:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
сахароза
кинолин жолта (E104)
талк (E553b)
хидрогенизирано растително масло

6.2 Инкомпатибилности

Не се применува.

6.3 Рок на употреба



5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Шишенце (хидролитично стакло тип III), пластично капаче (полиетиленско): 25 таблети од 2 mg, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2103/3

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 30.08.1995

Датум на последна обнова: 04.04.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2022

