

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Haloperidol UNIA, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg haloperydołu (*Haloperidolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera 150 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Przezroczysty płyn o swoistym zapachu

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli w wieku 18 lat i powyżej:

- Leczenie schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych.
- Doraźne leczenie majaczenia, po niepowodzeniu leczenia nefarmakologicznego.
- Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
- Leczenie ostrego pobudzenia psychoruchowego w przebiegu zaburzeń psychotycznych lub w epizodach manii choroby afektywnej dwubiegunowej.
- Leczenie utrzymującej się agresji oraz objawów psychotycznych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej demencji w chorobie Alzheimera i demencją pochodzenia naczyniowego, gdy leczenie nefarmakologiczne się nie powiodło, a pacjent stanowi zagrożenie dla siebie lub innych osób.
- Leczenie tików, w tym zespołu Gillesa de la Tourette'a, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami funkcjonowania, po niepowodzeniu terapii edukacyjnej, psychoterapii i innego leczenia farmakologicznego.
- Leczenie płasawicy o nasileniu łagodnym i umiarkowanym w chorobie Huntingtona, gdy inne produkty lecznicze są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Dzieci i młodzież:

Leczenie:

- Schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, gdy inna farmakoterapia nie jest skuteczna lub nie jest tolerowana.
- Utrzymujących się ciężkich zachowań agresywnych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z autyzmem lub całościowych zaburzeń rozwoju, gdy inna farmakoterapia nie jest skuteczna lub nie jest tolerowana.
- Tików, w tym zespołu Gillesa de la Tourette'a u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, ze znacznymi zaburzeniami funkcjonowania, po niepowodzeniu terapii edukacyjnej, psychoterapii

i innego leczenia farmakologicznego.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Dorośli

Zalecana jest niska dawka początkowa, którą można następnie dostosować w zależności od odpowiedzi na leczenie. Pacjenci muszą zawsze kontynuować leczenie minimalną skuteczną dawką (patrz punkt 5.2).

Zalecenia dotyczące dawki produktu Haloperidol UNIA przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.: Zalecenia dotyczące dawki haloperidolu u dorosłych w wieku 18 lat lub starszych**

<p><b>Leczenie schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Od 2 do 10 mg/dobę, w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii zazwyczaj skuteczna jest dawka od 2 do 4 mg/dobę, natomiast pacjenci z wielokrotnymi epizodami schizofrenii mogą potrzebować zastosowania dawek do 10 mg/dobę.</li><li>• Dawkę można dostosowywać w odstępach co 1 - 7 dni.</li><li>• Wykazano, że dawki powyżej 10 mg/dobę u większości pacjentów nie są bardziej skuteczne niż mniejsze dawki, a mogą powodować wzrost częstości występowania objawów pozapiramidowych. Rozważając stosowanie dawek powyżej 10 mg/dobę, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.</li><li>• Dawka maksymalna wynosi 20 mg/dobę, ponieważ dla większych dawek ryzyko przewyższa kliniczne korzyści z leczenia.</li></ul>
<p><b>Doraźne leczenie majaczenia, po niepowodzeniu leczenia niefarmakologicznego</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 do 10 mg/dobę doustnie, w dawce pojedynczej lub w 2 - 3 dawkach podzielonych.</li><li>• Leczenie rozpoczynać od najniższej możliwej dawki, a jeśli pobudzenie się utrzymuje, dawkę dostosować w odstępach 2 - 4 godzinnych, aż do dawki maksymalnej 10 mg/dobę.</li></ul>
<p><b>Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Od 2 do 10 mg/dobę, w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych.</li><li>• Dawkę można dostosowywać w odstępach co 1 - 3 dni.</li><li>• Wykazano, że dawki powyżej 10 mg/dobę u większości pacjentów nie są bardziej skuteczne niż niższe, a mogą powodować wzrost częstości występowania objawów pozapiramidowych. Rozważając stosowanie dawek powyżej 10 mg/dobę, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.</li><li>• Dawka maksymalna wynosi 15 mg/dobę, ponieważ dla większych dawek ryzyko przewyższa kliniczne korzyści z leczenia.</li><li>• Na wczesnym etapie leczenia należy ocenić zasadność dalszego stosowania produktu Haloperidol UNIA (patrz punkt 4.4).</li></ul>
<p><b>Leczenie ostrego pobudzenia psychomotorycznego w przebiegu zaburzeń psychiatrycznych lub w epizodach manii choroby afektywnej dwubiegunowej</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 do 10 mg doustnie, w razie potrzeby podane ponownie po 12 godzinach, nie przekraczając dawki maksymalnej 20 mg/dobę.</li><li>• Na wczesnym etapie leczenia należy ocenić zasadność dalszego stosowania produktu Haloperidol UNIA (patrz punkt 4.4).</li></ul>

- Zmieniając leczenie z haloperydolu w postaci iniekcji domięśniowych, należy rozpocząć doustne stosowanie produktu Haloperidol UNIA stosując przeliczenie dawki 1:1, a następnie dostosować dawkę stosownie do odpowiedzi klinicznej.

**Leczenie utrzymującej się agresji oraz objawów psychiatrycznych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej demencją w chorobie Alzheimera i demencją pochodzenia naczyniowego, gdy leczenie nefarmakologiczne się nie powiodło, a pacjent stanowi zagrożenie dla siebie lub innych osób**

- Od 0,5 do 5 mg/dobę doustnie, w dawce pojedynczej lub w 2 dawkach podzielonych.
- Dawkę można dostosowywać w odstępach co 1 - 3 dni.
- Potrzebę kontynuowania leczenia należy zweryfikować po nie więcej niż 6 tygodniach.

**Leczenie tików, w tym zespołu Gillesa de la Tourette'a, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami funkcjonowania, po niepowodzeniu terapii edukacyjnej, psychoterapii i innego leczenia farmakologicznego**

- 0,5 do 5 mg/dobę doustnie, w dawce pojedynczej lub w 2 dawkach podzielonych.
- Dawkę można dostosowywać w odstępach co 1 - 7 dni.
- Potrzebę kontynuowania leczenia należy zweryfikować co 6 do 12 miesięcy.

**Leczenie płasawicy o nasileniu łagodnym i umiarkowanym w chorobie Huntingtona, gdy inne produkty lecznicze nie są skuteczne lub nie są tolerowane**

- Od 2 do 10 mg/dobę, w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych.
- Dawkę można dostosowywać w odstępach co 1 - 3 dni.

Haloperidol UNIA w butelce z kroplomierzem przeznaczony jest do stosowania dla uzyskania pojedynczych dawek do 2 mg haloperydolu (co odpowiada 20 kroplom).

Haloperidol UNIA w butelce ze strzykawką doustną przeznaczony jest do stosowania dla uzyskania pojedynczych dawek 0,5 mg haloperydolu i większych (co odpowiada 0,25 ml i więcej).

W tabeli 2. przedstawiono liczbę kropli lub ilość (ml) roztworu konieczne do osiągnięcia pożądanej dawki produktu Haloperidol UNIA.

**Tabela 2.: Tabela przeliczeniowa dla produktu Haloperidol UNIA, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór**

mg haloperydolu	Liczba kropli produktu Haloperidol UNIA (butelka z kroplomierzem)	Ilość ml produktu Haloperidol UNIA (butelka ze strzykawką doustną)
0,1 mg	1 kropla	-
0,2 mg	2 krople	-
0,3 mg	3 krople	-
0,4 mg	4 krople	-
0,5 mg	5 kropli	0,25 ml
1 mg	10 kropli	0,5 ml
2 mg	20 kropli	1 ml
5 mg	-	2,5 ml
10 mg	-	5 ml
15 mg	-	7,5 ml
20 mg	-	10 ml

Postać farmaceutyczna produktu Haloperidol UNIA, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór nie daje możliwości odmierzenia pełnego zakresu pojedynczych dawek. Należy to uwzględnić podczas przepisywania produktu.

### Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe odstawianie haloperydolu (patrz punkt 4.4).

### Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy zażywać podwójnej dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Zalecenia dotyczące dawki początkowej haloperydolu u pacjentów w podeszłym wieku:

- Leczenie utrzymującej się agresji oraz objawów psychotycznych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej demencją w chorobie Alzheimera i demencją pochodzenia naczyniowego, gdy leczenie niefarmakologiczne się nie powiodło i gdy pacjent stanowi zagrożenie dla siebie lub innych osób – 0,5 mg/dobę.
- Wszystkie inne wskazania - połowa najmniejszej zalecanej dawki dla dorosłych.

Dawkę haloperydolu można dostosować w zależności od odpowiedzi na leczenie. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się ostrożne i stopniowe zwiększanie dawki.

Dawka maksymalna u osób w podeszłym wieku wynosi 5 mg/dobę.

Zastosowanie dawek powyżej 5 mg/dobę można rozważyć tylko u pacjentów, którzy tolerowali większe dawki, i po powtórnej ocenie indywidualnego profilu korzyści – ryzyko dla danego pacjenta.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne haloperydolu. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania podczas stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, należy jednak zachować ostrożność. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać zastosowania mniejszej dawki początkowej, a następnie łagodniejszego zwiększania dawkowania w dłuższych odstępach czasu, niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne haloperydolu. Ponieważ haloperydol podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, zaleca się stosowanie dawki początkowej zmniejszonej o połowę, a następnie łagodniejsze zwiększanie dawki w dłuższych odstępach czasu, niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Zalecenia dotyczące dawki produktu Haloperidol UNIA, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.: Zalecenia dotyczące dawki haloperydolu u dzieci i młodzieży**

<p><b>Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, gdy inna farmakoterapia nie jest skuteczna lub nie jest tolerowana</b></p>
---

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Zalecana dawka wynosi 0,5 do 3 mg/dobę, podawana doustnie w dawkach podzielonych (2 do 3 razy na dobę).</li><li>• Zastosowanie dawek powyżej 3 mg/dobę wymaga oceny indywidualnego profilu korzyści-ryzyko.</li><li>• Zalecana dawka maksymalna wynosi 5 mg/dobę.</li><li>• Czas leczenia musi być ustalony indywidualnie dla każdego pacjenta.</li></ul> |
|---|

<p><b>Leczenie utrzymujących się ciężkich zachowań agresywnych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 13 lat z autyzmem lub całościowymi zaburzeniami rozwoju, gdy inna farmakoterapia nie jest skuteczna lub nie jest tolerowana</b></p>
---

- Zalecane dawki wynoszą 0,5 do 3 mg/dobę u dzieci w wieku od 6 do 11 lat i od 0,5 do 5 mg/dobę u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, podawane doustnie w dawkach podzielonych (2 do 3 razy na dobę).
- Potrzebę kontynuowania leczenia należy zweryfikować po 6 tygodniach.

**Leczenie tików, w tym zespołu Gillesa de la Tourette'a u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze znacznymi zaburzeniami funkcjonowania, po niepowodzeniu terapii edukacyjnej, psychoterapii i innego leczenia farmakologicznego**

- Zalecane dawki wynoszą 0,5 do 3 mg/dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat, podawane doustnie w dawkach podzielonych (2 do 3 razy na dobę).
- Potrzebę kontynuowania leczenia należy weryfikować co 6 do 12 miesięcy.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Haloperidol UNIA, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór u dzieci w wieku poniżej zdefiniowanego we wskazaniach. Brak dostępnych danych u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Haloperidol UNIA przeznaczony jest do podania doustnego. Można go mieszać z wodą, aby ułatwić podanie dawki, natomiast nie wolno mieszać go z innymi płynami. Rozcieńczony roztwór należy przyjąć niezwłocznie.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan śpiączki.
- Depresja ośrodkowego układu nerwowego (OUN).
- Choroba Parkinsona.
- Ołębienie z ciałami Lewy'ego.
- Postępujące porażenie nadjądrowe.
- Stwierdzone wydłużenie odstępu QTc lub wrodzony zespół wydłużonego QT.
- Niedawno przeżyty ostry zawał mięśnia sercowego.
- Niewyrównana niewydolność serca.
- Zaburzenia rytmu komorowego lub *torsade de pointes* w wywiadzie.
- Niewyrównana hipokaliemia.
- Stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstępn QT (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zwiększona śmiertelność wśród osób w podeszłym wieku z ołębieniem

Odnotowano rzadkie przypadki nagłych zgonów pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, którzy otrzymywali leki przeciwpowychotyczne, w tym haloperidol (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z ołębieniem, otrzymujący leki przeciwpowychotyczne są narażeni na zwiększone ryzyko zgonu. Analizy siedemnastu badań z kontrolą placebo (średni czas trwania 10 tygodni), głównie z udziałem pacjentów przyjmujących atypowe leki przeciwpowychotyczne, wykazały, że ryzyko zgonu u pacjentów otrzymujących lek było 1,6 do 1,7 razy większe, niż ryzyko zgonu u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas typowego 10 tygodniowego badania z grupą kontrolną odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących leki przeciwpowychotyczne wynosił 4,5%, w porównaniu do około 2,6% w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonu były różne, większość wiązała się albo z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (np. niewydolność serca, nagły zgon) albo z zakażeniami (np. zapalenie płuc). Badania obserwacyjne wskazują, że leczeniu haloperidolem pacjentów w podeszłym wieku towarzyszy zwiększona umieralność. Ten związek

może być silniejszy dla haloperydolu, niż dla atypowych leków przeciwpsychotycznych, jest bardziej zauważalny w pierwszych 30 dniach od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy. Nie ustalono jeszcze, w jakim zakresie zwiększenie umieralności w badaniach obserwacyjnych można przypisać leкови przeciwpsychotycznemu, a w jakim niektórym indywidualnym cechom pacjenta.

#### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Donoszono o przypadkach wydłużenia odstępu QTc i (lub) komorowych zaburzeń rytmu, towarzyszących rzadkim przypadkom nagłych zgonów, po zastosowaniu haloperydolu (patrz punkty 4.3 i 4.8). Ryzyko takich zdarzeń zwiększa się po zastosowaniu dużych dawek, przy dużym stężeniu w osoczu oraz u predysponowanych pacjentów lub po podaniu pozajelitowym, a w szczególności dożylnym.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z rzadkoskurczem, chorobą serca, wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie rodzinnym lub nadużywających kiedykolwiek w przeszłości lub aktualnie alkoholu. Należy również zachować ostrożność u pacjentów, u których stężenia haloperydolu w osoczu mogą osiągać wysokie wartości (patrz punkt 4.4 Osoby wolno metabolizujące przy udziale CYP2D6).

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie badania EKG. W trakcie leczenia, u każdego pacjenta należy rozważyć potrzebę przeprowadzenia badań EKG, w celu wykrycia wydłużenia odstępu QTc lub komorowych zaburzeń rytmu. Jeżeli w trakcie leczenia odstęp QT się wydłuży, zaleca się zmniejszenie dawki, jednak gdy odstęp QTc będzie dłuższy niż 500 ms, haloperydol należy odstawić.

Zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia, zwiększają ryzyko komorowych zaburzeń rytmu i należy je skorygować przed rozpoczęciem leczenia haloperydolem. Dlatego zaleca się wykonanie badania stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia i okresowe monitorowanie w trakcie leczenia.

Zgłaszano również przypadki częstoskurczu i niedociśnienia (w tym niedociśnienia ortostatycznego) (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania haloperydolu pacjentom z objawami niedociśnienia tętniczego lub niedociśnienia ortostatycznego.

#### Zdarzenia naczyniowo-mózgowe

W randomizowanych badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych wśród pacjentów z otępieniem, odnotowano około 3-krotny wzrost ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Badania obserwacyjne porównujące odsetek udarów u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących jakiegokolwiek leki przeciwpsychotyczne wobec odsetka udarów u pacjentów, którzy nie otrzymywali tego typu produktów leczniczych, wykazały podwyższony odsetek udarów wśród pacjentów z tej pierwszej grupy. Wzrost ten może być większy w przypadku stosowania każdej z pochodnych butyrofenonu, w tym haloperydolu. Mechanizm prowadzący do tego wzrostu częstości udarów nie został poznany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując produkt Haloperidol UNIA u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Stosowanie haloperydolu wiązało się z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego, rzadko występującą reakcją osobniczą, charakteryzującą się wysoką gorączką, uogólnionym wzmocnionym napięciem mięśniowym, niestabilnością autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości oraz podwyższoną aktywnością fosfokinazy kreatyninowej w osoczu. Hipertermia jest często wczesnym objawem tego zespołu. Należy niezwłocznie przerwać podawanie leku przeciwpsychotycznego i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe oraz uważnie obserwować pacjenta.

#### Dyskinezy późne

U niektórych pacjentów po długotrwałym leczeniu lub po zakończeniu stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić dyskinezy późne. Zespół ten charakteryzuje się przede wszystkim

rytmicznymi, mimowolnymi ruchami języka, twarzy, ust lub szczęki/żuchwy. U niektórych pacjentów objawy te mogą utrzymywać się stale. Objawy te mogą być zamaskowane podczas wznawiania leczenia, zwiększania dawki lub zamiany na inny lek przeciwpsychotyczny. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe dyskinez późnych, należy rozważyć przerwanie stosowania każdego z leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu Haloperidol UNIA.

#### Objawy zespołu pozapiramidowego

Mogą wystąpić objawy zespołu pozapiramidowego (np. drżenie, wzmożone napięcie mięśni, nadmierne wydzielanie śliny, spowolnienie ruchów, akatyżja, ostra dystonia). Stosowanie haloperydolu wiązało się z wystąpieniem akatyżji, charakteryzującej się subiektywnym uczuciem nieprzyjemnego niepokoju psychoruchowego oraz potrzebą poruszania się, czemu często towarzyszy niemożność pozostania nieruchomo w pozycji siedzącej lub stojącej. Z większym prawdopodobieństwem objawy te mogą wystąpić w kilku pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów z tego typu objawami zwiększanie dawki może prowadzić do ich nasilenia.

Ostra dystonia może wystąpić w pierwszych dniach leczenia produktem Haloperidol UNIA, lecz stwierdzano ją także później lub po zwiększeniu dawki. Do objawów dystonii należą m.in.: kręcz szyi, grymasy twarzy, szczękociśk, protruzja języka oraz nietypowe ruchy gałek ocznych, w tym napadowe przymusowe patrzenie z rotacją gałek ocznych. Większe ryzyko tego typu reakcji występuje u mężczyzn oraz u osób w młodszym wieku. Ostra dystonia może wymagać przerwania stosowania produktu leczniczego.

Leki stosowane w parkinsonizmie o działaniu cholinolitycznym mogą być stosowane, jeżeli wymaga tego opanowanie objawów zespołu pozapiramidowego, lecz nie zaleca się rutynowego ich przepisywania, jako środka zapobiegawczego. Jeśli zachodzi konieczność jednoczesnego podawania leków przeciw parkinsonizmowi, można kontynuować ich stosowanie po odstawieniu produktu Haloperidol UNIA, jeżeli ich wydalanie przebiega szybciej niż haloperydolu, aby uniknąć wystąpienia lub nasilenia objawów zespołu pozapiramidowego. Należy pamiętać o możliwości zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w razie jednoczesnego stosowania cholinolitycznych produktów leczniczych, w tym leków stosowanych w parkinsonizmie, z produktem leczniczym Haloperidol UNIA.

#### Napady drgawkowe/Drgawki

Odnotowano, że haloperydol może wywołać napady drgawkowe. Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u osób predysponowanych do drgawek (np. pacjenci odstawiający alkohol i z uszkodzeniem mózgu).

#### Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

Haloperydol metabolizowany jest w wątrobie, dlatego zaleca się dostosowanie dawki i zachowanie ostrożności, stosując lek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). Odnotowano pojedyncze przypadki zaburzenia czynności wątroby lub zapalenia wątroby, najczęściej z zastojem żółci (patrz punkt 4.8).

#### Objawy ze strony układu dokrewnego

Tyrosyna może nasilać działanie toksyczne haloperydolu. U osób z nadczynnością tarczycy leki przeciwpsychotyczne można stosować tylko z zachowaniem ostrożności, jednocześnie zawsze stosując leczenie w celu utrzymania prawidłowej czynności tarczycy.

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na gospodarkę hormonalną obejmuje hiperprolaktynemię, która może wywołać mlekotok, ginekomastię, skąpe miesiączkowanie lub brak miesiączki (patrz punkt 4.8). Badania z zastosowaniem ludzkich hodowli tkankowych wskazują, że prolaktyna może stymulować wzrost komórek nowotworów piersi. Chociaż w badaniach klinicznych oraz epidemiologicznych nie wykazano wyraźnego związku pomiędzy podawaniem leków przeciwpsychotycznych a nowotworami piersi u ludzi, należy zachować ostrożność u pacjentek z nowotworem piersi w wywiadzie. Należy zachować ostrożność stosując produkt Haloperidol UNIA u pacjentów ze stwierdzoną hiperprolaktynemią oraz u pacjentów z nowotworami prolaktyno-zależnymi (patrz punkt 5.3).

Odnotowano przypadki hipoglikemii oraz zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego, związane ze stosowaniem haloperydolu (patrz punkt 4.8).

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, ang.: *Venous Thromboembolism*) związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Z uwagi na to, że u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia produktem Haloperidol UNIA należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

#### Odpowiedź na leczenie oraz zakończenie leczenia

W schizofrenii odpowiedź terapeutyczna na stosowanie leków przeciwpsychotycznych może być opóźniona.

Po odstawieniu leków przeciwpsychotycznych, nawrót objawów choroby podstawowej może nie być widoczny przez kilka tygodni lub miesięcy.

Bardzo rzadko donoszono o przypadkach ostrych objawów odstawienia (w tym nudnościach, wymiotach oraz bezsenności) po nagłym odstawieniu wysokich dawek leków przeciwpsychotycznych. Jako środek ostrożności zaleca się stopniowe odstawianie.

#### Pacjenci z depresją

Jeżeli depresja jest objawem dominującym, zaleca się, aby produkt Haloperidol UNIA nie był stosowany w monoterapii. Haloperydol może być stosowany z lekami przeciwdepresyjnymi w stanach, gdy współistnieją depresja i psychozy (patrz punkt 4.5).

#### Zmiana fazy choroby z manii na depresję

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej istnieje ryzyko zmiany fazy z manii na depresję. Istotne jest obserwowanie pacjentów pod kątem zmiany fazy na depresyjną z towarzyszącym ryzykiem zachowań samobójczych, by wdrożyć odpowiednie leczenie, gdy taka zmiana nastąpi.

#### Osoby z wolnym metabolizmem przy udziale cytochromu CYP2D6

Haloperidol UNIA należy stosować z ostrożnością u pacjentów wolno metabolizujących przy udziale cytochromu P450 (CYP) 2D6 i którzy jednocześnie otrzymują inhibitor CYP3A4.

#### Dzieci i młodzież

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży wskazują na ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych, w tym dyskinezy późnej, oraz sedacji. Dostępne są ograniczone dane odnośnie bezpieczeństwa dotyczące leczenia długoterminowego.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten lek zawiera 150 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml leku. Ilość alkoholu w 1,5 ml tego leku jest równoważna 5,7 ml piwa lub 2,25 ml wina. Ilość alkoholu w 2,5 ml tego leku jest równoważna 9,5 ml piwa lub 3,75 ml piwa. Ilość alkoholu w 10 ml tego leku jest równoważna 38 ml piwa lub 15 ml wina.

Dawka 1,5 ml tego leku podana dziecku w wieku 6 lat i o masie ciała 20 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 11,25 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 1,88 mg/100 ml.

Dawka 2,5 ml tego leku podana dziecku w wieku 17 lat i o masie ciała 60 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 6,25 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 1,04 mg/100 ml.



Dawka 10 ml tego leku podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 21,4 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 3,57 mg/100 ml.

Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane.

Ilość alkoholu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych i młodzież, a jego działanie u dzieci prawdopodobnie nie będzie zauważalne.

Alkohol w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

##### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Jednoczesne stosowanie produktu Haloperidol UNIA oraz produktów leczniczych wydłużających odstępek QTc jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przykłady tego typu produktów leczniczych:

- Leki przeciwartmyczne klasy IA (np.: dyzopiramid, chinidyna).
- Leki przeciwartmyczne klasy III (np.: amiodaron, dofetylid, dronedaron, ibutyliid, sotalol).
- Niektóre leki przeciwdepresyjne (np.: cytalopram, escitalopram).
- Niektóre antybiotyki (np.: azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna, telitromycyna).
- Inne leki przeciwpsychotyczne (np.: pochodne fenotiazyny, sertyndol, pimozyd, zyprazydon).
- Niektóre leki przeciwgrzybicze (np. pentamidyna).
- Niektóre leki przeciwmalaryczne (np. halofantryna).
- Niektóre leki stosowane w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych (np. dolasetron).
- Niektóre produkty lecznicze stosowane w onkologii (np.: toremifen, wandetanib).
- Inne produkty lecznicze (np.: beprydyl, metadon).

Powyższa lista nie jest kompletna.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Haloperidol UNIA w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które wpływają na równowagę elektrolitową (patrz punkt 4.4).

##### Produkty lecznicze mogące zwiększać stężenie haloperydolu w osoczu

Metabolizm haloperydolu przebiega kilkoma szlakami (patrz punkt 5.2). Główne szlaki metaboliczne obejmują glukuronidację i redukcję grupy ketonowej. Uczestniczy w tym również układ enzymatyczny cytochromu P450, szczególnie CYP3A4 oraz, w mniejszym stopniu, CYP2D6. Hamowanie tych szlaków metabolizmu przez inne produkty lecznicze lub poprzez zmniejszenie aktywności enzymów CYP2D6 może spowodować wzrost stężenia haloperydolu. Hamowanie CYP3A4 oraz zmniejszenie aktywności CYP2D6 może dawać efekt addytywny (patrz punkt 5.2). Na podstawie ograniczonych i niekiedy sprzecznych informacji, stężenie haloperydolu w osoczu, w przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorem CYP3A4 i (lub) CYP2D6, może się zwiększyć o 20 do 40%, chociaż w niektórych przypadkach zgłaszano wzrost stężenia nawet o 100%. Przykładowe

produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie haloperydolu w osoczu (na podstawie doświadczenia klinicznego lub mechanizmu interakcji z lekami), to:

- inhibitory CYP3A4 – alprazolam, fluwoksamina, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakwinawir, werapamil, worykonazol.
- inhibitory CYP2D6 – bupropion, chloropromazyna, duloksetyna, paroksetyna, prometazyna, sertralina, wenlafaksyna.
- inhibitory jednocześnie CYP3A4 i CYP2D6: fluoksetyna, rytonawir.
- bez potwierdzonego mechanizmu – buspiron.

Powyższa lista nie jest kompletna.

Podwyższone stężenie haloperydolu w osoczu może prowadzić do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych, włącznie z wydłużeniem odstępu QTc (patrz punkt 4.4). Wydłużenie odstępu QTc obserwowano podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami metabolicznymi – ketokonazolem (400 mg/dobę) i paroksetyną (20 mg/dobę).

Zaleca się, aby pacjentów przyjmujących haloperydol jednocześnie z tego typu produktami leczniczymi, monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych nasilonego lub wydłużonego działania farmakologicznego haloperydolu, a w razie potrzeby zaleca się zmniejszenie dawki produktu Haloperidol UNIA.

#### Produkty lecznicze mogące zmniejszać stężenie haloperydolu w osoczu

Jednoczesne stosowanie haloperydolu z lekami silnie indukującymi CYP3A4 może stopniowo zmniejszać stężenie haloperydolu w osoczu do tego stopnia, że jego skuteczność zostanie obniżona. Przykładowe substancje to:

- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Powyższa lista nie jest kompletna.

Po kilku dniach leczenia można zaobserwować indukcję enzymów. Najsilniejszą indukcję enzymów stwierdza się zwykle po około 2 tygodniach i może następnie utrzymywać się przez taki sam okres po przerwaniu stosowania produktu leczniczego. Zaleca się, aby w trakcie skojarzonego leczenia z induktorami CYP3A4, monitorować stan pacjentów, a w razie potrzeby zwiększyć dawkę produktu Haloperidol UNIA. Po odstawieniu leku indukującego CYP3A4, stężenie haloperydolu może stopniowo wzrastać i dlatego może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Haloperidol UNIA.

Wiadomo, że walproinian sodu hamuje glukuronidację, ale nie wpływa na stężenie haloperydolu w osoczu.

#### Wpływ haloperydolu na inne produkty lecznicze

Haloperydol może nasilać depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jaką wywołuje alkohol lub produkty lecznicze hamujące OUN, w tym leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe. Donoszono również o nasilonym wpływie na OUN podczas jednoczesnego stosowania z metyldopą.

Haloperydol może działać przeciwstawnie do adrenaliny i innych produktów sympatykomimetycznych (np. substancji pobudzających, takich jak pochodne amfetaminy) oraz odwracać działanie hipotensyjne produktów leczniczych blokujących receptory adrenergiczne, takich jak guanetydyna.

Haloperydol może zmniejszać działanie lewodopy i innych agonistów dopaminy.

Haloperydol jest inhibitorem CYP2D6. Hamuje metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. imipraminy, dezypraminy), zwiększając tym samym ich stężenie w osoczu.

#### Inne rodzaje interakcji

W rzadkich przypadkach, po jednoczesnym zastosowaniu litu i haloperydolu zgłaszano wystąpienie następujących objawów: encefalopatia, zespół objawów pozapiramidowych, dyskinezy późne, złośliwy zespół neuroleptyczny, ostry zespół mózgowy oraz śpiączka. Większość z tych objawów miała charakter przemijający. Dotychczas pozostaje niejasne, czy stanowią one osobną jednostkę kliniczną.

Niemniej, zaleca się, aby u pacjentów otrzymujących jednocześnie lit i produkt Haloperidol UNIA, natychmiast przerwać leczenie w razie wystąpienia tego typu objawów.

Odnotowano działanie antagonistyczne haloperydolu wobec leku przeciwzakrzepowego, fenindionu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Umiarkowanie obszerne dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży (ponad 400 zakończonych ciąż) nie wykazują wad rozwojowych ani toksycznego wpływu haloperydolu na płód/novorodka. Istnieją jednak pojedyncze zgłoszenia przypadków uszkodzenia płodu po zastosowaniu haloperydolu, głównie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności, pożądanym jest unikanie stosowania produktu Haloperidol UNIA w okresie ciąży.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym haloperydolu) w trzecim trymestrze ciąży są zagrożone wystąpieniem działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, których nasilenie i czas trwania po urodzeniu mogą być różne. Zgłaszano przypadki pobudzenia, wzmożonego lub obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej, a także zaburzeń dotyczących ssania. Dlatego zaleca się uważne monitorowanie stanu noworodka.

##### Karmienie piersią

Haloperydol przenika do mleka ludzkiego. Niewielkie ilości haloperydolu wykryto w osoczu i w moczu noworodków karmionych piersią przez kobiety, które przyjmowały haloperydol. Dane dotyczące wpływu haloperydolu na dzieci karmione piersią nie są wystarczające. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu Haloperidol UNIA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Haloperydol zwiększa stężenie prolaktyny. Hiperprolaktynemia może hamować wydzielanie gonadoliberyny przez podwzgórze, czego skutkiem może być zmniejszone wydzielanie gonadotropin przez przysadkę. Może to spowodować zahamowanie aktywności reprodukcyjnej, poprzez zaburzenie procesu steroidogenezy w gonadach, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Haloperidol UNIA wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może wystąpić pewnego stopnia senność lub zaburzenia koncentracji, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek oraz na początku leczenia. Alkohol może nasilać te objawy. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn w trakcie leczenia, dopóki nie upewnią się, jakie wywołuje reakcje.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Bezpieczeństwo stosowania haloperydolu oceniano u 284 pacjentów biorących udział w 3 badaniach z placebo w grupie kontrolnej oraz u 1295 pacjentów otrzymujących haloperydol w 16 badaniach klinicznych, z podwójnie ślepą próbą, z lekiem porównawczym w grupie kontrolnej.

W oparciu o połączone dane dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane w powyższych badaniach, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia pozapiramidowe (34%), bezsenność (19%), pobudzenie (15%), hiperkinezja (13%), ból głowy (12%), zaburzenia psychiatryczne (9%), depresja (8%), zwiększenie masy ciała (8%), drżenie (8%), wzmożone napięcie mięśniowe (7%), niedociśnienie ortostatyczne (7%), dystonia (6%) oraz nadmierna senność (5%).

Dodatkowo, bezpieczeństwo stosowania dekanianu haloperydolu oceniano u 410 pacjentów uczestniczących w 3 badaniach porównawczych (jedno porównujące dekanian haloperydolu z flufenazyną i dwa porównujące dekanian haloperydolu z haloperydolem w postaci doustnej), w 9 badaniach otwartych i 1 badaniu oceniającym zależność odpowiedzi od dawki.

W tabeli 4 uwzględniono następujące działania niepożądane:

- Zgłaszane w badaniach klinicznych haloperydolu.
- Zgłaszane w badaniach klinicznych dekanianu haloperydolu i dotyczących cząsteczki czynnej.
- Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu haloperydolu oraz dekanianu haloperydolu.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono w oparciu (lub oszacowano na podstawie) badań klinicznych lub badań epidemiologicznych haloperydolu, i zdefiniowana została z zastosowaniem następującej konwencji:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, w kolejności od najcięższych w obrębie danej kategorii częstości.

**Tabela 4.: Działania niepożądane**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane				
	Częstość występowania				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia		Pancytopenia Agranulocytoza Trombocytopenia Neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne				Hiperprolaktynemia	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie Bezsenność	Zaburzenia psychiatryczne Depresja	Stan splątania Utrata libido Obniżone libido Niepokój psychoruchowy		

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Objawy zespołu pozapiramidowego Hiperkinezja Ból głowy	Dyskinezy późne Akatyzyja Bradykinezja Dyskinezy Dystonia Hipokinezja Wzmoczone napięcie mięśniowe Zawroty głowy Senność Drżenie mięśni	Drgawki Parkinsonizm Sedacja Mimowolne skurcze mięśni	Złośliwy zespół neuroleptyczny Zaburzenia funkcji motorycznych Oczopląs	Bezruch Skokowa sztywność mięśni Twarz maskowata
<b>Zaburzenia oka</b>		Napadowe przymusowe patrzenie Zaburzenia widzenia	Niewyraźne widzenie		
<b>Zaburzenia serca</b>			Częstoskurcz		Migotanie komór <i>Torsade de pointes</i> Częstoskurcz komorowy Skurcze dodatkowe
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze ortostatyczne			
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Duszności	Skurcz oskrzeli	Obrzęk krtani Skurcz krtani
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Wymioty Nudności Zaparcia Suchość w jamie ustnej Nadmierne wydzielanie śliny			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Zapalenie wątroby Żółtaczką		Ostra niewydolność wątroby Cholestaza
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka	Nadwrażliwość na światło Pokrzywka Świąd Nadmierne pocenie się		Obrzęk naczynioruchowy Złuszczające zapalenie skóry Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia mięśniowo -</b>			Kręcz szyi Sztywność	Szczękościsk Drżenie	Rabdomioliza

<b>szkieletowe i tkanki łącznej</b>			mięśni Skurcze mięśni Zeszywnienie mięśniowo-szkieletowe	pęczkowe mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zatrzymanie moczu			
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>					Zespół objawów odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Zaburzenia erekcji	Brak miesiączki Mlekoktok Bóle menstruacyjne Ból piersi Tkliwość piersi	Obfite miesiączkowanie Zaburzenia miesiączkowania Zaburzenia seksualne	Priapizm Ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			Wysoka gorączka Obrzęk Zaburzenia chodu		Nagły zgon Obrzęk twarzy Hipotermia
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała		Wydłużenie odstępu QT w EKG	

W trakcie stosowania haloperydolu zgłaszano przypadki wydłużenia QT w EKG, komorowych zaburzeń rytmu (migotanie komór, częstoskurcz komorowy), *torsade de pointes* oraz nagłego zgonu.

#### Wpływ leków przeciwpsychotycznych jako klasy terapeutycznej

Odnotowano przypadki zatrzymania akcji serca w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych.

W trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich. Częstość występowania nie jest znana.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie haloperydolu manifestuje się nasileniem znanego działania farmakologicznego oraz działań niepożądanych. Najważniejsze objawy to ciężkie objawy pozapiramidowe, niedociśnienie oraz sedacja. Objawami reakcji pozapiramidowej są wzmożone napięcie mięśni oraz uogólnione lub miejscowe drżenie mięśni. Bardziej prawdopodobne jest wystąpienie nadciśnienia niż niedociśnienia tętniczego.

W skrajnych przypadkach, pacjent może zapaść w stan śpiączki z depresją oddechową i niedociśnieniem, które mogą być na tyle poważne, że mogą prowadzić do stanu podobnego do wstrząsu. Należy uwzględnić ryzyko komorowych zaburzeń rytmu, związane prawdopodobnie z wydłużeniem odstępu QTc.

### Leczenie

Brak swoistego antidotum. Stosuje się leczenie podtrzymujące. Nie określono skuteczności zastosowania węgla aktywnego. Nie zaleca się poddawania pacjenta dializie w ramach leczenia przedawkowania, ponieważ usuwa ona jedynie bardzo niewielką ilość haloperydolu (patrz punkt 5.2).

U pacjentów w stanie śpiączki należy zapewnić drożność dróg oddechowych za pomocą rurki ustno-gardłowej lub dotchawiczej rurki intubacyjnej. W razie depresji oddechowej może być konieczne zastosowanie mechanicznej wentylacji.

Zaleca się monitorowanie czynności serca za pomocą elektrokardiografu (EKG) oraz parametrów życiowych, prowadzone do czasu normalizacji EKG. Zaleca się stosować odpowiednie środki przeciwarytmiczne w leczeniu ciężkich zaburzeń rytmu.

Niedociśnieniu tętniczemu oraz zapaści naczyniowo-sercowej można przeciwdziałać, podając dożylnie płyny, osocze lub koncentrat albuminowy oraz leki wazopresyjne, takie jak dopamina lub noradrenalina. Adrenaliny nie wolno podawać, ponieważ w połączeniu z haloperydołem może wywołać gwałtowny spadek ciśnienia.

W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych, zaleca się pozajelitowe podanie produktu leczniczego stosowanego w parkinsonizmie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, leki przeciwpsychotyczne, pochodne butyrofenonu, kod ATC: N05AD01

#### Mechanizm działania

Haloperidol UNIA to lek przeciwpsychotyczny należący do grupy pochodnych butyrofenonu. Haloperydol jest ośrodkowo działającym, silnym antagonistą receptora dopaminowego typu 2, który w zalecanych dawkach wykazuje niskie powinowactwo do receptorów adrenergicznych  $\alpha_1$ , oraz nie wykazuje aktywności przeciwhistaminowej ani przeciwocholinergiczej.

#### Działanie farmakodynamiczne

Haloperydol zmniejsza nasilenie omamów i urojeń, co stanowi bezpośrednią konsekwencję blokowania sygnałów dopaminergicznych w mezolimbicznym szlaku dopaminergicznym. Efekt ośrodkowego blokowania dopaminy występuje w jądrach podstawnych (szlaku nigrostriatalnym). Haloperydol wywołuje skuteczną sedację psychomotoryczną, co wyjaśnia jego korzystne działanie w manii oraz zespołach przebiegających z pobudzeniem.

Oddziaływanie na jądra podstawne prawdopodobnie leży u podstawy niepożądanego wpływu na motorykę pozapiramidową (dystonia, akatyzja, parkinsonizm).

Działanie przeciwdopaminergiczne haloperydolu na laktotrofy w przedniej części przysadki wyjaśnia hiperprolaktynemię wywołaną przez osłabienie dopamino-zależnego mechanizmu stałej inhibicji wydzielania prolaktyny.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Dostępność biologiczna haloperydolu po podaniu tabletki lub roztworu doustnego wynosi średnio 60 do 70%. Maksymalne stężenie haloperydolu w osoczu osiągane jest zazwyczaj w ciągu 2 do 6 godzin po podaniu doustnym. Zaobserwowano dużą zmienność osobniczą w zakresie stężenia haloperydolu w osoczu. Stężenie w stanie równowagi osiągane jest w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia.

### Dystrybucja

U dorosłych średnio około 88 do 92% haloperydolu wiąże się z białkami osocza. Wiązanie z białkami osocza podlega dużej zmienności osobniczej. Haloperydol jest szybko dystrybuowany do różnych tkanek i narządów, na co wskazuje duża objętość dystrybucji (średnia wartość 8 do 21 l/kg po podaniu dożylnym). Haloperydol z łatwością przenika barierę krew-mózg. Przenika również przez łożysko i do mleka ludzkiego.

### Metabolizm

Haloperydol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Do głównych szlaków metabolicznych haloperydolu u człowieka należą glukuronidacja, redukcja grupy ketonowej, oksydacyjna N-dealkilacja i tworzenie metabolitów pirydynowych. Wydaje się, że metabolity haloperydolu nie przyczyniają się w istotny sposób do jego aktywności, jednak szlak redukcyjny odpowiada za około 23% biotransformacji, i nie można wykluczyć wstecznej konwersji zredukowanych metabolitów haloperydolu do haloperydolu. W metabolizmie haloperydolu uczestniczą enzymy CYP3A4 i CYP2D6. Hamowanie lub indukcja CYP3A4 lub CYP2D6 może wpływać na metabolizm haloperydolu. Hamowanie aktywności enzymów CYP2D6 może spowodować wzrost stężenia haloperydolu.

### Eliminacja

Okres półtrwania haloperydolu w fazie eliminacji, po podaniu doustnym, wynosi średnio 24 godziny (zakres od 15 do 37 godzin). Pozorny klirens haloperydolu po podaniu pozanaczyniowym waha się od 0,9 do 1,5 l/h/kg, a u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 jego wartość jest niższa. Obniżona aktywność enzymów CYP2D6 może spowodować wzrost stężenia haloperydolu. Zmienność osobnicza (współczynnik zmiany, %) w zakresie klirensu haloperydolu oszacowano na 44%, na podstawie analizy populacyjnej parametrów farmakokinetycznych u pacjentów ze schizofrenią. Po podaniu dożylnym haloperydolu, 21% dawki zostało wydalone z kałem, a 33% w moczu. Mniej niż 3% dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmięnionej.

### Liniowość/nieliniowość

Zależność pomiędzy wielkością dawki a stężeniem haloperydolu w osoczu u dorosłych jest liniowa.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Osoby w podeszłym wieku

Stężenie haloperydolu w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku było wyższe niż u młodszych osób dorosłych, które otrzymały taką samą dawkę. Wyniki niewielkich badań klinicznych wskazują na niższy klirens i dłuższy okres półtrwania w fazie eliminacji haloperydolu u osób w podeszłym wieku. Wyniki mieszczą się w zakresie obserwowanej zmienności parametrów farmakokinetycznych haloperydolu. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się odpowiednie dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne haloperydolu. Około jednej trzeciej dawki haloperydolu wydalone jest z moczem, głównie w postaci metabolitów.



Mniej niż 3% podanej dawki haloperydolu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Wydaje się, że metabolity haloperydolu nie przyczyniają się w istotny sposób do jego aktywności, jednak nie można wykluczyć wstecznej konwersji zredukowanego metabolitu haloperydolu do haloperydolu. Chociaż nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek wpływały na eliminację haloperydolu w klinicznie istotnym zakresie, należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a w szczególności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z powodu długiego okresu półtrwania haloperydolu i jego zredukowanego metabolitu i możliwości kumulacji (patrz punkt 4.2).

Ze względu na dużą objętość dystrybucji haloperydolu oraz wiązanie w dużym stopniu z białkami osocza, tylko bardzo niewielka ilość usuwana jest za pomocą dializy.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne haloperydolu. Ponieważ jednak haloperydol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby mogą znacząco wpływać na jego farmakokinetykę. Dlatego zaleca się dostosować dawkowanie i zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Ograniczone dane dotyczące stężenia w osoczu zebrano w trakcie badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, do których włączono 78 pacjentów z różnymi zaburzeniami (schizofrenia, zaburzenie psychiczne, zespół Tourette'a, autyzm) otrzymujących doustnie haloperydol w dawkach nieprzekraczających 30 mg/dobę. W badaniach tych uczestniczyły głównie dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat. Stężenie w osoczu zmierzone w różnych punktach czasowych oraz po różnym czasie trwania leczenia, było albo niewykrywalne, albo mieściło się w zakresie do 44,3 ng/ml. Podobnie jak u dorosłych zaobserwowano dużą zmienność osobniczą w zakresie stężenia haloperydolu w osoczu. Stwierdzono tendencję do występowania krótszego okresu półtrwania u dzieci niż u dorosłych. W 2 badaniach z udziałem dzieci otrzymujących haloperydol w ramach leczenia tików oraz zespołu Gillesa de la Tourette'a, pozytywna odpowiedź na leczenie występowała przy stężeniu w osoczu w zakresie od 1 do 4 ng/ml.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

##### Stężenie terapeutyczne

Jak wynika z opublikowanych danych z wielu badań klinicznych, odpowiedź terapeutyczną u większości pacjentów z ostrą lub przewlekłą schizofrenią, uzyskiwano przy stężeniu w osoczu wynoszącym od 1 do 10 ng/ml. Część pacjentów może wymagać większych stężeń, jako wynik dużej zmienności osobniczej parametrów farmakokinetycznych haloperydolu.

U pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, odpowiedź terapeutyczną można uzyskać już przy stężeniu od 0,6 do 3,2 ng/ml, jak oszacowano na podstawie pomiarów wysycenia receptorów D2 oraz zakładając, że wysycenie receptorów D2 rzędu 60 - 80% jest najbardziej właściwe do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej i zahamowania objawów pozapiramidowych. Przeciętnie, stężenie w tym zakresie osiągnięte jest po zastosowaniu dawek dobowych wynoszących od 1 do 4 mg.

Ze względu na dużą zmienność osobniczą parametrów farmakokinetycznych haloperydolu oraz mając na uwadze korelację pomiędzy stężeniem a uzyskanym efektem, zaleca się dostosowanie indywidualne dawki haloperydolu na podstawie uzyskanej odpowiedzi na leczenie, biorąc pod uwagę dane, które wskazują na 5-dniowe opóźnienie do uzyskania połowy maksymalnej odpowiedzi na leczenie. W indywidualnych przypadkach można rozważyć zbadanie stężeń haloperydolu we krwi.

##### Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Ryzyko wydłużenia odstępu QTc wzrasta wraz z dawką haloperydolu oraz z jego stężeniem w osoczu.

##### Objawy zespołu pozapiramidowego

Objawy zespołu pozapiramidowego mogą wystąpić w zakresie dawek terapeutycznych, chociaż ich częstość jest większa dla dawkowania, którego skutkiem jest stężenie wyższe niż terapeutyczne.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podawanie haloperydolu u gryzoni powodowało obniżenie płodności, teratogenność w ograniczonym stopniu, jak również działanie embriotoksyczne.

W badaniach działania rakotwórczego haloperydolu, u samic myszy obserwowano zależny od dawki wzrost częstości występowania gruczolaków przysadki mózgowej oraz nowotworów gruczołów sutkowych. Nowotwory te mogą być spowodowane długotrwałym blokowaniem receptorów dopaminowych D2 i hiperprolaktynemią. Znaczenie tych obserwacji dotyczących nowotworów u gryzoni, w kontekście ryzyka dla człowieka, nie jest znane.

W kilku badaniach *in vitro* obserwowano blokowanie przez haloperydol kanału potasowego hERG w sercu. W wielu badaniach *in vivo*, dożylnie podanie haloperydolu w niektórych modelach zwierzęcych powodowało znaczne wydłużenie odstępu QTc przy dawkowaniu na poziomie 0,3 mg/kg, i maksymalnym stężeniu w osoczu  $C_{max}$  co najmniej 7 do 14 razy wyższym niż stężenia terapeutyczne wynoszące od 1 do 10 ng/ml, które były skuteczne u większości pacjentów w badaniach klinicznych. Te dawki podawane dożylnie, powodujące wydłużenie odstępu QTc, nie powodowały zaburzeń rytmu serca. W niektórych badaniach przeprowadzanych na zwierzętach, większe dawki podawanego dożylnie haloperydolu wynoszące 1 mg/kg lub więcej, powodowały wydłużenie odstępu QTc i (lub) komorowe zaburzenia rytmu przy wartości  $C_{max}$  co najmniej 38 do 137 razy większej niż stężenia w osoczu po zastosowaniu dawek terapeutycznych, które były skuteczne u większości pacjentów w badaniach klinicznych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol 96% (v/v)  
Kwas mlekowy  
Woda oczyszczona

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancja czynna wytrąca się po zmieszaniu z kawą, herbatą lub roztworami cytrynianu litu.

### 6.3 Okres ważności

2 lata  
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania – 3 miesiące.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła z polietylenowym kropłomierzem i polietylenową zakrętką, w tekturowym pudełku. 1 butelka 10 ml.  
Butelka z oranżowego szkła z polietylenową zakrętką oraz strzykawka doustna składająca się z polietylenowego cylindra i polistyrenowego tłoka, w tekturowym pudełku. 1 butelka 100 ml.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne „UNIA” Spółdzielnia Pracy  
ul. Chłodna 56/60  
00-872 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/2394

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.1987 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.10.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**