

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

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HALOPERIDOL WZF, 5 mg/ml, injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 5 mg haloperidolu (*Haloperidolum*).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirá a bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Haloperidol WZF injekční roztok je indikován u dospělých k:

- Rychlé kontrole závažných akutních symptomů psychomotorické agitace u psychotických poruch nebo manických epizod bipolární poruchy, pokud nelze použít perorální léčbu.
- Akutní léčbě deliria po selhání nefarmakologické léčby.
- Léčbě mírné až středně těžké chorey u Huntingtonovy choroby, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány a nelze použít perorální léčbu.
- Prevenci pooperační nevolnosti a zvracení, buď v monoterapii nebo v kombinaci, u pacientů se středním nebo vysokým rizikem nevolnosti a zvracení, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány.
- Kombinované léčbě pooperační nevolnosti a zvracení, pokud jsou jiné léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Dospělí

Doporučuje se nízká počáteční dávka, která má být upravena na základě pacientovy odpovědi na léčbu tak, aby byla stanovena nejnižší účinná dávka (viz bod 5.2).

Doporučené dávky přípravku Haloperidol WZF injekční roztok jsou uvedeny v tabulce 1.

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

**Rychlá kontrola závažných akutních symptomů psychomotorické agitace u psychotických poruch nebo u manických epizod bipolární poruchy, pokud nelze použít perorální léčbu.**

- 5 mg intramuskulárně.
- Dávku lze opakovat každou hodinu, dokud není dosaženo dostatečné kontroly symptomů.
- Dávky až do 15 mg/den jsou pro většinu pacientů dostatečné. Maximální dávka je 20 mg/den.
- Vhodnost dalšího užívání přípravku Haloperidol WZF má být posouzena v počáteční fázi léčby (viz bod 4.4). Přípravek Haloperidol WZF injekční roztok má být vysazen, jakmile je to klinicky indikováno. Pokud je nutné pokračovat v léčbě, má být zahájena perorální léčba haloperidolem s použitím dávky převedené v poměru 1:1 a následně by měla být dávka upravena podle klinické odpovědi.

**Akutní léčba deliria po selhání nefarmakologické léčby**

- 1 až 10 mg intramuskulárně.
- Léčba se zahajuje nejnižší možnou dávkou a poté, pokud agitovanost přetrvává, se upravuje dávka ve 2–4hodinových intervalech až do maximální dávky 10 mg/den.

**Léčba mírné až středně těžké chorey u Huntingtonovy choroby, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány a nelze použít perorální léčbu.**

- 2 až 5 mg intramuskulárně.
- Dávku lze opakovat každou hodinu, dokud není dosaženo dostatečné kontroly příznaků nebo dokud není dosaženo maximální dávky 10 mg/den.

**Prevence pooperační nevolnosti a zvracení, buď samostatně nebo v kombinaci, u pacientů se středním až vysokým rizikem, pokud jiné léčivé přípravky nejsou účinné nebo nejsou tolerovány.**

- 1 až 2 mg intramuskulárně, v době indukce anestezie nebo 30 minut před ukončením anestezie.

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

- 1 až 2 mg intramuskulárně.

#### Ukončení léčby

Doporučuje se postupné vysazování haloperidolu (viz bod 4.4).

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Doporučená počáteční dávka haloperidolu u starších pacientů je polovina nejnižší dávky pro dospělé.

Následné dávky lze podávat a upravovat podle odpovědi na léčbu. U starších pacientů se doporučuje opatrné a postupné zvyšování dávky.

Maximální dávka je 5 mg/den.

Dávky vyšší než 5 mg/den mají být zvažovány pouze u pacientů, kteří tolerovali vyšší dávky, a po přehodnocení individuálního poměru přínosu a rizik u jednotlivých pacientů.

##### *Porucha funkce ledvin*

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetické parametry haloperidolu nebyl hodnocen. Při užívání léčivého přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky; je však třeba dbát opatrnosti. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin mohou vyžadovat nižší počáteční dávku než pacienti s normální funkcí ledvin a následné dávky mají být upraveny podle odpovědi na léčbu (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetické parametry haloperidolu nebyl hodnocen. Vzhledem k tomu, že haloperidol je rozsáhle metabolizován v játrech, doporučuje se poloviční počáteční dávka. Následné dávky mají být upraveny na základě odpovědi na léčbu (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Děti a dospívající*

Bezpečnost a účinnost přípravku Haloperidol WZF injekční roztok u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Haloperidol WZF injekční roztok se doporučuje pouze k intramuskulárnímu podání (viz bod 4.4). Pokyny pro přípravu přípravku Haloperidol WZF injekční roztok viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Komatózní stav.

Útlum centrálního nervového systému (CNS).  
Parkinsonova choroba.  
Demence s Lewyho tělísky.  
Progresivní supranukleární obrna.  
Prokázané prodloužení QTc intervalu nebo vrozený syndrom dlouhého QT intervalu.  
Nedávno prodělaný akutní infarkt myokardu.  
Nekompenzované srdeční selhání.  
Komorová arytmie nebo *torsade de pointes* v anamnéze.  
Nekorigovaná hypokalemie.  
Současné užívání léčivých přípravků, které prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

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

##### Zvýšená úmrtnost u starších osob s demencí

U pacientů s psychickými poruchami, kteří užívali antipsychotika, včetně haloperidolu, byly hlášeny vzácné případy náhlého úmrtí (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí léčení antipsychotiky mají zvýšené riziko úmrtí. Analýzy 17 placebem kontrolovaných studií (průměrná doba trvání 10 týdnů), zahrnujících především pacienty užívající atypická antipsychotika, ukázaly, že riziko úmrtí u pacientů užívajících antipsychotika bylo 1,6 až 1,7krát vyšší než riziko úmrtí u pacientů užívajících placebo. Během typické 10týdenní kontrolované studie byla úmrtnost pacientů užívajících antipsychotika 4,5 % ve srovnání s přibližně 2,6 % ve skupině s placebem. Ačkoli byly příčiny úmrtí různé, většina z nich souvisela buď s kardiovaskulárními poruchami (např. srdeční selhání, náhlá smrt), nebo s infekcemi (např. pneumonie). Observační studie naznačují, že léčba haloperidolem u starších pacientů je spojena se zvýšenou úmrtností. Tato souvislost může být silnější u haloperidolu než u atypických antipsychotik, je výraznější v prvních 30 dnech od zahájení léčby a přetrvává po dobu nejméně 6 měsíců. Rozsah, v jakém je zvýšená mortalita v observačních studiích přičitatelná antipsychotiku oproti individuálním charakteristikám pacientů, dosud nebyl stanoven.

Přípravek Haloperidol WZF injekční roztok není indikován k léčbě poruch chování u demence.

##### Kardiovaskulární účinky

Při užívání haloperidolu byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a/nebo ventrikulárních arytmií, spojené se vzácnými případy náhlého úmrtí (viz body 4.3 a 4.8). Riziko těchto příhod se zvyšuje při podání vysokých dávek, při vysokých plazmatických koncentracích a u predisponovaných pacientů nebo po parenterálním podání, zejména intravenózním podání.

Přípravek Haloperidol WZF injekční roztok se doporučuje pouze k intramuskulárnímu podání. Pokud je však podán intravenózně, je nutné provádět monitorování EKG za účelem zjištění prodloužení QTc intervalu nebo ventrikulárních arytmií.

Opatrnost je nutná u pacientů s bradykardií, srdečním onemocněním, rodinnou anamnézou prodloužení QTc intervalu nebo s anamnézou či současným zneužíváním alkoholu. Opatrnost je nutná i u pacientů, u kterých se očekává vysoká plazmatická koncentrace haloperidolu (viz bod 4.4, Pomalí metabolizátoři CYP2D6).

Před intramuskulárním podáním se doporučuje provést EKG. Během léčby je třeba u každého pacienta zvážit potřebu monitorování EKG k detekci prodloužení QTc intervalu nebo ventrikulárních arytmií. Při podání opakovaných intramuskulárních dávek se však doporučuje kontinuální monitorování EKG. Monitorování EKG se doporučuje provádět po dobu až 6 hodin po podání přípravku Haloperidol WZF injekční roztok pacientům k prevenci nebo léčbě pooperační nevolnosti a zvracení.

Pokud se QT interval během léčby prodlouží, doporučuje se snížení dávky. Pokud je však QTc interval delší než 500 ms, je třeba léčbu haloperidolem ukončit. Poruchy elektrolytové rovnováhy, jako jsou hypokalemie a hypomagnezemie, zvyšují riziko ventrikulárních arytmií a mají být upraveny před zahájením léčby haloperidolem. Proto se doporučuje provést vyšetření hladin elektrolytů před zahájením

léčby a jejich pravidelné monitorování během léčby. Byly také hlášeny případy tachykardie a hypotenze (včetně ortostatické hypotenze) (viz bod 4.8). Při podávání haloperidolu pacientům s příznaky hypotenze nebo ortostatické hypotenze je třeba opatrnosti.

#### Cerebrovaskulární příhody

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo u některých atypických antipsychotik pozorováno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích příhod. Observační studie porovnávající výskyt cévních mozkových příhod u starších pacientů užívajících jakékoli antipsychotické léky s těmi, kteří tyto léky neužívali, prokázaly zvýšený výskyt cévních mozkových příhod u léčených pacientů. Toto zvýšení může být vyšší při užívání jakéhokoli butyrofenonu, včetně haloperidolu. Mechanismus vedoucí k tomuto zvýšenému výskytu cévních mozkových příhod není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných skupin pacientů. Haloperidol WZF má být používán s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

#### Neuroleptický maligní syndrom

Užívání haloperidolu je spojováno s rozvojem neuroleptického maligního syndromu, vzácné individuální reakce charakterizované vysokou horečkou, generalizovaným svalovým napětím, autonomní dysfunkcí, poruchami vědomí a zvýšenými hladinami kreatininfosfokinázy v plazmě. Hypertermie je často časným příznakem tohoto syndromu. Podávání antipsychotika je nutno ihned ukončit, musí se zahájit vhodná symptomatická léčba a pacient má být pečlivě monitorován.

#### Tardivní dyskineze

U některých pacientů se mohou po dlouhodobé léčbě nebo po jejím ukončení rozvinout tardivní dyskineze. Je charakterizována především rytmickými, mimovolními pohyby jazyka, obličeje, úst nebo čelisti. U některých pacientů mohou tyto příznaky přetrvávat. Tyto příznaky mohou být maskovány při obnově léčby, zvýšení dávky nebo přechodu pacienta na jiné antipsychotikum. Pokud se objeví známky nebo příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit ukončení léčby všemi antipsychotiky, včetně přípravku Haloperidol WZF.

#### Příznaky extrapyramidového syndromu

Mohou se objevit extrapyramidové příznaky (např. tremor, zvýšené svalové napětí, nadměrné slinění, bradykineze, akatizie, akutní dystonie). Užívání haloperidolu je spojováno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivním pocitem nepříjemného neklidu a podrážděnosti a potřebou pohybu, často doprovázenou neschopností klidně sedět nebo stát. Tyto příznaky se s větší pravděpodobností objevují během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může zvýšení dávky vést k jejich zhoršení.

Akutní dystonie se může objevit během prvních několika dnů léčby přípravkem Haloperidol WZF, ale byla hlášena i později nebo po zvýšení dávky. Mezi příznaky dystonie patří mimo jiné tortikollis, grimasy obličeje, trismus, vyplazený jazyk a neobvyklé pohyby očí, včetně okulogyrických krizí. Muži a mladší věkové skupiny mají zvýšené riziko tohoto typu reakce. Akutní dystonie může vyžadovat ukončení léčby léčivým přípravkem.

Anticholinergní antiparkinsonika lze v případě potřeby použít ke kontrole extrapyramidových symptomů, ale jejich rutinní předepisování jako preventivní opatření se nedoporučuje. Pokud je souběžné podávání antiparkinsonik nezbytné, lze v jejich užívání pokračovat i po ukončení léčby přípravkem Haloperidol WZF, pokud je jejich eliminace rychlejší než u haloperidolu, aby se zabránilo rozvoji nebo zhoršení extrapyramidových symptomů. Při současném užívání anticholinergních léků, včetně antiparkinsonik, s přípravkem Haloperidol WZF je nutno mít na paměti možné zvýšení nitroočního tlaku.

#### Záchvaty/Konvulze

Bylo hlášeno, že haloperidol může vyvolat záchvaty. U pacientů trpících epilepsií a u osob s predispozicí k záchvatům (např. alkoholová abstinence a poškození mozku) je třeba postupovat opatrně.

### Účinky na játra a žlučové cesty

Haloperidol se metabolizuje v játrech, proto je doporučena u pacientů s poruchou funkce jater polovina doporučené počáteční dávky a je třeba postupovat opatrně (viz body 4.2 a 5.2). Byly hlášeny ojedinělé případy poruchy funkce jater nebo hepatitidy, nejčastěji spojené s cholestázou (viz bod 4.8).

### Endokrinní účinky

Thyroxin může zvyšovat toxické účinky haloperidolu. U pacientů s hypertyreózou mají být antipsychotika podávána pouze s opatrností a souběžná léčba má být vždy používána k udržení normální funkce štítné žlázy.

Mezi endokrinní účinky antipsychotik patří hyperprolaktinémie, která může způsobit galaktoreu, gynekomastii, oligomenoreu nebo amenoreu (viz bod 4.8). Studie s lidskými tkáňovými kulturami naznačují, že prolaktin může stimulovat růst buněk nádoru prsu. Ačkoli klinické a epidemiologické studie neprokázaly jasnou souvislost mezi podáváním antipsychotik a rakovinou prsu u lidí, je třeba dbát opatrnosti u pacientů s anamnézou rakoviny prsu. Přípravek Haloperidol WZF má být používán s opatrností u pacientů se známou hyperprolaktinemií a u pacientů s prolaktin-dependentními nádory (viz bod 5.3).

V souvislosti s užíváním haloperidolu byly hlášeny případy hypoglykemie a syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (viz bod 4.8).

### Žilní tromboembolie

V souvislosti s antipsychotiky byly hlášeny případy žilní tromboembolie (VTE). Vzhledem k tomu, že pacienti užívající antipsychotika mají často získané rizikové faktory pro VTE, mají být před a během léčby přípravkem Haloperidol WZF identifikovány všechny možné rizikové faktory pro VTE a mají být přijata vhodná preventivní opatření.

### Odpověď na léčbu a ukončení léčby

U schizofrenie může být terapeutická odpověď na antipsychotickou léčbu opožděná.

Po ukončení léčby antipsychotiky se nemusí příznaky základního onemocnění objevit po dobu několika týdnů nebo měsíců.

Velmi vzácně byly po náhlém ukončení léčby vysokými dávkami antipsychotik hlášeny akutní abstinenční příznaky (včetně nevolnosti, zvracení a nespavosti). Jako preventivní opatření se doporučuje postupné vysazování.

### Pacienti s depresí

Pokud je deprese dominantním příznakem, nedoporučuje se, aby se přípravek Haloperidol WZF používal v monoterapii. Haloperidol lze použít v kombinaci s antidepresivy u stavů, kdy se deprese a psychóza vyskytují současně (viz bod 4.5).

### Přechod z mánie do deprese

Při léčbě manických epizod u bipolární poruchy existuje riziko přechodu z mánie do deprese. Je důležité sledovat pacienty, zda nedošlo k přechodu do depresivní fáze s ohledem na související rizika, jako je sebevražedné chování, aby bylo možné v případě takového přechodu zahájit vhodnou léčbu.

### Pomalí metabolizátoři CYP2D6

Přípravek Haloperidol WZF má být používán s opatrností u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory cytochromu P450 2D6, kteří současně užívají inhibitor CYP3A4.

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých osob.

### Kardiovaskulární účinky

Současné užívání přípravku Haloperidol WZF s léčivými přípravky, které prodlužují QTc interval, je kontraindikováno (viz bod 4.3). Mezi tyto léčivé přípravky patří například:

- Antiarytmika třídy IA (např. disopyramid, chinidin).
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol).
- Některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram).
- Některá antibiotika (např. azithromycin, klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, telithromycin).
- Jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertindol, pimozid, ziprasidon).
- Některá antimykotika (např. pentamidin).
- Některá antimalarika (např. halofantrin).
- Některé léčivé přípravky používané k léčbě gastrointestinálních poruch (např. dolasetron).
- Některé léčivé přípravky používané v onkologii (např. toremifen, vandetanib).
- Další léčivé přípravky (např. bepridil, methadon).

Výše uvedený seznam není vyčerpávající.

Přípravek Haloperidol WZF má být používán s opatrností v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují elektrolytovou rovnováhu (viz bod 4.4).

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

Haloperidol je metabolizován několika metabolickými cestami (viz bod 5.2). Mezi primární metabolické cesty patří glukuronidace a redukce ketonové skupiny. Zapojuje se také enzymový systém cytochromu P450, zejména CYP3A4 a v menší míře CYP2D6. Inhibice těchto metabolických cest jinými léčivými přípravky nebo snížením aktivity enzymů CYP2D6 může zvýšit koncentrace haloperidolu. Inhibice CYP3A4 a snížení aktivity CYP2D6 může mít aditivní účinky (viz bod 5.2). Na základě omezených a někdy protichůdných informací se plazmatické koncentrace haloperidolu mohou zvýšit o 20 až 40 % při současném podávání s inhibitory CYP3A4 a/nebo CYP2D6, i když v některých případech bylo hlášeno zvýšení až o 100 %. Mezi příklady léčivých přípravků, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace haloperidolu (na základě klinických zkušeností nebo mechanismů lékových interakcí), patří:

- Inhibitory CYP3A4 – alprazolam, fluvoxamin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sachinavir, verapamil, vorikonazol.
- Inhibitory CYP2D6 – bupropion, chlorpromazin, duloxetin, paroxetin, prometazin, sertralin, venlafaxin.
- Kombinované inhibitory CYP3A4 a CYP2D6: fluoxetin, ritonavir.
- Bez potvrzeného mechanismu – buspiron.

Výše uvedený seznam není vyčerpávající.

Zvýšené plazmatické koncentrace haloperidolu mohou vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, včetně prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.4). Prodloužení QTc intervalu bylo pozorováno při současném podávání s metabolickými inhibitory – ketokonazolem (400 mg/den) a paroxetinem (20 mg/den).

Doporučuje se, aby pacienti užívající haloperidol současně s těmito léčivými přípravky byli sledováni z hlediska známek a příznaků zvýšených nebo prodloužených farmakologických účinků haloperidolu a v případě potřeby má být dávka přípravku Haloperidol WZF snížena.

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

Současné užívání haloperidolu se silnými induktory CYP3A4 může postupně snižovat plazmatické koncentrace haloperidolu do té míry, že se sníží jeho účinnost. Příklady zahrnují:

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

Výše uvedený seznam není vyčerpávající.

Indukci enzymů lze pozorovat po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována přibližně po 2 týdnech a může poté přetrvávat stejnou dobu po ukončení léčby léčivým přípravkem. Doporučuje se, aby pacienti byli během kombinované léčby induktory CYP3A4 sledováni a v případě potřeby má být dávka přípravku Haloperidol WZF zvýšena. Po vysazení induktoru CYP3A4

se mohou koncentrace haloperidolu postupně zvyšovat, a proto může být nutné snížit dávku přípravku Haloperidol WZF.

Je známo, že valproát sodný inhibuje glukuronidaci, ale neovlivňuje plazmatické koncentrace haloperidolu.

#### Účinky haloperidolu na jiné léčivé přípravky

Haloperidol může zesílit účlum centrálního nervového systému (CNS) způsobený alkoholem nebo léčivými přípravky tlumícími CNS, včetně hypnotik, sedativ nebo silných analgetik. Zesílené účinky na CNS byly hlášeny také při současném užívání s methyldopou.

Haloperidol může antagonizovat účinky adrenalinu a dalších sympatomimetik (např. stimulantů, jako jsou deriváty amfetaminu) a zvrátit hypotenzní účinky adrenergických blokátorů, jako je guanethidin.

Haloperidol může snižovat účinky levodopy a dalších agonistů dopaminu.

Haloperidol je inhibitor CYP2D6. Inhibuje metabolismus tricyklických antidepresiv (např. imipraminu, desipraminu), čímž zvyšuje jejich plazmatické koncentrace.

#### Další formy interakcí

Ve vzácných případech byly po současném podávání lithia a haloperidolu hlášeny následující příznaky: encefalopatie, extrapyramidový syndrom, tardivní dyskineze, neuroleptický maligní syndrom, akutní cerebrální syndrom a kóma. Většina těchto příznaků byla přechodná. Zůstává nejasné, zda představují samostatnou klinickou jednotku.

Doporučuje se však, aby se u pacientů současně léčených lithiem a přípravkem Haloperidol WZF léčba ihned ukončila, pokud se takové příznaky objeví.

Byly hlášeny antagonistické účinky haloperidolu vůči antikoagulanciu fenindionu.

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

### Těhotenství

Omezené množství údajů o použití u těhotných žen (více než 400 dokončených těhotenství) neprokazuje žádné malformace nebo fetální/neonatální toxicitu haloperidolu. Existují však ojedinělé zprávy o poškození plodu po užití haloperidolu, zejména v kombinaci s jinými léčivými přípravky. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je vhodné se vyhnout užívání přípravku Haloperidol WZF během těhotenství.

Novorozenci vystavení antipsychotikům (včetně haloperidolu) během třetího trimestru těhotenství jsou vystaveni riziku nežádoucích účinků, včetně extrapyramidových a/nebo abstinčních příznaků, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a v délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně a poruchy příjmu potravy. Proto se doporučuje pečlivé sledování novorozence.

### Kojení

Haloperidol se vylučuje do mateřského mléka. Malé množství haloperidolu bylo zjištěno v plazmě a moči novorozenců kojených ženami, které užívaly haloperidol. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o účincích haloperidolu na kojené děti. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit užívání přípravku Haloperidol WZF, a to s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro matku.

### Plodnost

Haloperidol zvyšuje hladiny prolaktinu. Hyperprolaktinémie může inhibovat sekreci gonadotropin uvolňujícího hormonu v hypothalamu, což může vést ke snížené sekreci gonadotropinu z hypofýzy. To může vést k potlačení reprodukční funkce zhoršením gonádové steroidogeneze u žen i mužů (viz bod 4.4).

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

Haloperidol WZF má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může se objevit ospalost nebo zhoršená koncentrace, zejména při vysokých dávkách a na začátku léčby. Alkohol může tyto příznaky zhoršit. Pacientům je třeba doporučit, aby během léčby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje, dokud nebudou vědět, jak na léčbu reagují.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost haloperidolu byla hodnocena u 284 pacientů účastnících se tří placebem kontrolovaných studií a u 1 295 pacientů užívajících haloperidol v 16 dvojitě zaslepených klinických studiích s komparátorem v kontrolní skupině.

Na základě souhrnných bezpečnostních údajů z těchto studií byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky extrapyramidová porucha (34 %), nespavost (19 %), agitovanost (15 %), hyperkineze (13 %), bolest hlavy (12 %), psychotická porucha (9 %), deprese (8 %), zvýšení tělesné hmotnosti (8 %), tremor (8 %), hypertonie (7 %), ortostatická hypotenze (7 %), dystonie (6 %) a nadměrná spavost (5 %).

Bezpečnost haloperidol-dekanoátu byla navíc hodnocena u 410 pacientů účastnících se tří komparativních studií (jedna porovnávací haloperidol-dekanoát s flufenazinem a dvě porovnávací haloperidol-dekanoát s perorálním haloperidolem), devíti otevřených studií a jedné studii závislosti odpovědi na dávce.

Tabulka 2 zahrnuje následující nežádoucí účinky:

- Hlášené v klinických studiích s haloperidolem.
- Hlášené v klinických studiích s haloperidol-dekanoátem a vztahující se na léčivou látku.
- Hlášené z postmarketingových zkušeností haloperidolu a haloperidol-dekanoátu.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků byla stanovena (nebo odhadnuta) z klinických studií nebo epidemiologických studií haloperidolu a byla definována pomocí následující konvence:

Velmi časté:  $\geq 1/10$

Časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Méně časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$

Vzácné:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$

Velmi vzácné:  $< 1/10\ 000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit.

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

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky				
	Frekvence výskytu				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie		Pancytopenie Agranulocytóza Trombocytopenie Neutropenie
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost		Anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy				Hyperprolaktinemie	Syndrom nepřiměřené sekrece

					antidiuretického hormonu
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>					Hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Agitovanost Nespavost	Psychotické poruchy Deprese	Stav zmatenosti Ztráta libida Snížené libido Neklid		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Příznaky extrapyramidového syndromu Hyperkineze Bolest hlavy	Tardivní dyskineze Akatizie Bradykineze Dyskineze Dystonie Hypokineze Zvýšené svalové napětí Závratě Ospalost Svalový třes	Konvulze Parkinsonismus Sedace Mimovolní svalové kontrakce	Neuroleptický maligní syndrom Motorická porucha Nystagmus	Akineze Náhlá svalová ztuhlost Maskovitý obličej
<b>Poruchy oka</b>		Paroxysmální nutkavé zírání Poruchy zraku	Rozmazané vidění		
<b>Srdeční poruchy</b>			Tachykardie		Fibrilace komor <i>Torsade de pointes</i> Komorová tachykardie Extrasystoly
<b>Cévní poruchy</b>		Arteriální hypotenze Ortostatická hypotenze			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Dušnost	Bronchospasmus	Laryngeální edém Laryngeální křeč
<b>Žaludeční a střevní poruchy</b>		Zvracení Nevolnost Zácpa Sucho v ústech Nadměrné slinění			
<b>Poruchy jater</b>		Abnormální výsledky testů jaterních funkcí	Hepatitida Žloutenka		Akutní selhání jater Cholestáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka	Fotosenzitivita Kopřivka Svědění Nadměrné pocení		Angioedém Exfoliativní dermatitida Leukocytoklastická vaskulitida

<b>Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně</b>			Torticollis Svalová rigidita Svalové spasmy Ztuhlost pohybového aparátu	Trismus Svalové záškuby	Rabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Retence moči			
<b>Těhotenství, poporodní a perinatální období</b>					Abstinenční syndrom u novorozence (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčních o systému a prsu</b>		Erektivní dysfunkce	Amenorea Galaktorea Menstruační křeče Bolest prsou Citlivost prsou	Silná menstruace Menstruační poruchy Sexuální dysfunkce	Priapismus Gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			Vysoká horečka Edém Poruchy chůze		Náhlá smrt Otok obličeje Hypotermie
<b>Diagnostické testy</b>		Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení tělesné hmotnosti		Prodloužení QT intervalu na EKG	

Při užívání haloperidolu byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu na EKG, ventrikulární arytmie (fibrilace komor, ventrikulární tachykardie), *torsade de pointes* a náhlé úmrtí.

#### Účinky antipsychotik jako terapeutické skupiny

Při užívání antipsychotik byly hlášeny případy srdeční zástavy.

Při užívání antipsychotik byly hlášeny případy žilní tromboembolie, včetně případů plicní embolie a hluboké žilní trombózy. Frekvence není známa.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

### Příznaky a symptomy

Předávkování haloperidolem se projevuje jako zhoršení známých farmakologických účinků a nežádoucích účinků. Nejdůležitějšími příznaky jsou závažné extrapyramidové příznaky, hypotenze a sedace. Mezi příznaky extrapyramidové reakce patří zvýšený svalový tonus a generalizovaný nebo lokalizovaný svalový třes. Hypertenze je pravděpodobnější než hypotenze.

V extrémních případech může pacient upadnout do kómatu s respirační depresí a hypotenzí, které mohou být natolik závažné, že vedou k šokovému stavu. Je třeba zvážit riziko ventrikulárních arytmií, pravděpodobně souvisejících s prodloužením QTc intervalu.

### Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum. Doporučuje se podpůrná léčba. Účinnost aktivního uhlí (při perorálním předávkování) nebyla stanovena. Dialýza se k léčbě předávkování nedoporučuje, protože odstraňuje pouze velmi malé množství haloperidolu (viz bod 5.2).

U pacientů v kómatu má být udržována průchodnost dýchacích cest pomocí orofaryngeální dýchací trubice nebo endotracheální trubice. V případě respirační deprese může být nutná mechanická ventilace.

Doporučuje se monitorování srdeční funkce pomocí elektrokardiogramu (EKG) a vitálních funkcí, než se EKG normalizuje. Pro léčbu závažných arytmií se doporučují vhodná antiarytmika.

Hypotenzi a kardiovaskulárnímu kolapsu lze předejít intravenózním podáním tekutin, plazmy nebo albuminového koncentrátu a vazopresorů, jako je dopamin nebo norepinefrin. Adrenalin se nesmí podávat, protože v kombinaci s haloperidolem může způsobit rychlou hypotenzi.

V případech závažných extrapyramidových symptomů se doporučuje parenterální podání léku používaného k léčbě parkinsonismu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, antipsychotika, deriváty butyrofenonu, ATC kód: N05AD01

### Mechanismus účinku

Haloperidol je antipsychotikum patřící do skupiny derivátů butyrofenonu. Haloperidol je centrálně působící, silný antagonist dopaminových receptorů typu 2, který v doporučených dávkách vykazuje nízkou afinitu k  $\alpha_1$ -adrenergním receptorům a nevykazuje antihistaminovou ani anticholinergní aktivitu.

### Farmakodynamické účinky

Haloperidol snižuje závažnost halucinací a bludů, což je přímý důsledek blokování dopaminergních signálů v mesolimbické dopaminergní dráze. Centrální blokující účinek dopaminu se projevuje v bazálních gangliích (nigrostriatální dráha).

Haloperidol vyvolává účinnou psychomotorickou sedaci, což vysvětluje jeho příznivé účinky při mánii a syndromech souvisejících s agitovaností. Účinek na bazální ganglia je pravděpodobně základem nežádoucích účinků na extrapyramidové motorické funkce (dystonie, akatizie, parkinsonismus).

Antidopaminergní účinek haloperidolu na laktotropní buňky v přední hypofýze vysvětluje hyperprolaktinemii způsobenou útlumem dopamin-dependentního mechanismu trvalé inhibice sekrece prolaktinu. Jeho afinita k dopaminergním receptorům v chemoreceptorové zóně area postrema dále vysvětluje jeho antinauseální a antiemetickou aktivitu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po intramuskulárním podání se haloperidol kompletně vstřebává. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo během 20 až 40 minut.

### Distribuce

U dospělých se v průměru přibližně 88 až 92 % haloperidolu váže na plazmatické bílkoviny. Vazba na plazmatické bílkoviny podléhá významné interindividuální variabilitě. Haloperidol se rychle distribuuje do různých tkání a orgánů, o čemž svědčí velký distribuční objem (průměrná hodnota 8 až 21 l/kg po intravenózním podání). Haloperidol snadno prochází hematoencefalickou bariérou. Prochází také placentou a vylučuje se do lidského mateřského mléka.

### Metabolismus

Haloperidol se extenzivně metabolizuje v játrech. Mezi primární metabolické cesty haloperidolu u lidí patří glukuronidace, redukce ketonové skupiny, oxidativní N-dealkylace a tvorba metabolitů pyridinu. Zdá se, že metabolity haloperidolu významně nepřispívají k jeho aktivitě; redukční dráha však představuje přibližně 23 % biotransformace a nelze vyloučit reverzní přeměnu redukováných metabolitů haloperidolu na haloperidol. Na metabolismu haloperidolu se podílí enzymy CYP3A4 a CYP2D6. Inhibice nebo indukce CYP3A4 nebo CYP2D6 může ovlivnit metabolismus haloperidolu. Inhibice aktivity enzymu CYP2D6 může vést ke zvýšeným koncentracím haloperidolu.

### Eliminace

Poločas eliminace haloperidolu po intramuskulárním podání je přibližně 21 hodin (rozmezí 13 až 36 hodin). Zdálnivá clearance haloperidolu po extravaskulárním podání se pohybuje od 0,9 do 1,5 l/h/kg a je nižší u pacientů s pomalým metabolismem přes CYP2D6. Snížená aktivita enzymů CYP2D6 může vést ke zvýšení koncentrací haloperidolu. Interindividuální variabilita (koeficient změny, %) clearance haloperidolu byla na základě populační analýzy farmakokinetických parametrů u pacientů se schizofrenií odhadnuta na 44 %. Po intravenózním podání haloperidolu bylo 21 % dávky vyloučeno stolicí a 33 % močí. Méně než 3 % dávky bylo vyloučeno v nezměněné formě močí.

### Linearita/nelinearita

Vztah mezi dávkou a plazmatickými koncentracemi haloperidolu u dospělých je lineární.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Starší osoby

Plazmatické koncentrace haloperidolu byly u starších pacientů vyšší než u mladších dospělých, kteří dostávali stejnou dávku. Výsledky z malých klinických studií naznačují nižší clearance a delší eliminační poločas haloperidolu u starších osob. Tyto výsledky jsou v rozmezí pozorované farmakokinetické variability haloperidolu. U starších pacientů se doporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetické parametry haloperidolu nebyl hodnocen. Přibližně jedna třetina dávky haloperidolu se vylučuje močí, primárně ve formě metabolitů. Méně než 3 % podané dávky haloperidolu se vylučuje močí v nezměněné formě. Zdá se, že metabolity haloperidolu významně nepřispívají k jeho aktivitě, ale nelze vyloučit zpětnou přeměnu redukováného metabolitu haloperidolu na haloperidol. Ačkoli se zdá, že porucha funkce ledvin klinicky významně neovlivňuje eliminaci haloperidolu, je u pacientů s poruchou funkce ledvin, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, nutná opatrnost vzhledem k dlouhému poločasu haloperidolu a jeho redukováného metabolitu a potenciálu akumulace (viz bod 4.2).

Vzhledem k velkému distribučnímu objemu haloperidolu a jeho vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny se dialýzou eliminuje pouze velmi malé množství.

### Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetické parametry haloperidolu nebyl hodnocen. Vzhledem k tomu, že se však haloperidol extenzivně metabolizuje v játrech, může porucha funkce jater významně ovlivnit jeho farmakokinetiku. Proto se doporučuje poloviční počáteční dávka a u pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

### Farmakokineticko-farmakodynamické vztahy

#### Terapeutická koncentrace

Publikované údaje z četných klinických studií naznačují, že terapeutické odpovědi u většiny pacientů s akutní nebo chronickou schizofrenií je dosaženo při plazmatických koncentracích 1 až 10 ng/ml. Někteří pacienti mohou vyžadovat vyšší koncentrace vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě farmakokinetických parametrů haloperidolu.

U pacientů s první epizodou schizofrenie lze terapeutické odpovědi dosáhnout při koncentracích v rozmezí od 0,6 do 3,2 ng/ml, jak bylo odhadnuto na základě měření obsazenosti receptorů D<sub>2</sub> a za předpokladu, že obsazenost receptorů D<sub>2</sub> v rozsahu 60–80 % je nejvhodnější pro dosažení terapeutické odpovědi a potlačení extrapyramidových symptomů. V průměru se koncentrací v tomto rozmezí dosahuje po denních dávkách 1 až 4 mg.

Vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě farmakokinetických parametrů haloperidolu a korelaci mezi koncentrací a účinkem se doporučuje upravit individuální dávku haloperidolu na základě terapeutické odpovědi, s ohledem na data ukazující 5denní zpoždění do dosažení poloviny maximální odpovědi. V jednotlivých případech lze zvážit měření koncentrací haloperidolu v krvi.

#### Kardiovaskulární účinky

Riziko prodloužení QTc intervalu se zvyšuje s dávkou haloperidolu a jeho plazmatickou koncentrací.

#### Symptomy extrapyramidového syndromu

Symptomy extrapyramidového syndromu se mohou vyskytnout v terapeutickém dávkovém rozmezí, ačkoli jejich výskyt je vyšší při dávkách vedoucích ke koncentracím vyšším než terapeutickým.

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

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podávání haloperidolu hlodavcům vedlo ke snížené fertilitě, omezené teratogenitě a embryotoxicitě.

Ve studiích karcinogenity haloperidolu byl u samic myší pozorován na dávce závislý nárůst výskytu adenomů hypofýzy a nádorů mléčné žlázy. Tyto nádory mohou být způsobeny dlouhodobou bloádou dopaminových receptorů D<sub>2</sub> a hyperprolaktinemií. Význam těchto pozorování nádorů u hlodavců z hlediska rizika pro člověka není znám.

V několika studiích *in vitro* bylo pozorováno, že haloperidol blokuje draslíkový kanál hERG v srdci. V několika studiích *in vivo* vedlo intravenózní podání haloperidolu u některých zvířecích modelů k významnému prodloužení QTc intervalu při dávce 0,3 mg/kg, což vedlo k maximálním plazmatickým koncentracím (C<sub>max</sub>) nejméně 7 až 14krát vyšším než terapeutické koncentrace 1 až 10 ng/ml, které byly účinné u většiny pacientů v klinických studiích. Tyto intravenózní dávky, které způsobily prodloužení QTc intervalu, nezpůsobily srdeční arytmie. V některých studiích na zvířatech způsobily vyšší intravenózní dávky haloperidolu 1 mg/kg nebo více prodloužení QTc intervalu a/nebo ventrikulární arytmie s hodnotami C<sub>max</sub> nejméně 38 až 137krát vyššími než plazmatické koncentrace při terapeutických dávkách, které byly účinné u většiny pacientů v klinických studiích.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina mléčná  
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ampulek o objemu 1 ml vyrobených z bezbarvého skla v kartonové krabičce.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### Návod k otevření ampulky

Před otevřením ampulky se ujistěte, že je veškerý roztok v její spodní části. Pro usnadnění vytékání roztoku můžete ampulkou jemně zatřepat nebo na ni poklepat prstem.

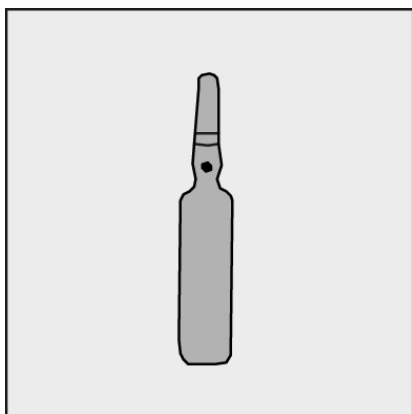
Na každé ampulce je barevná tečka (viz obrázek 1), která označuje zářez pod ní.

- Chcete-li ampulku otevřít, držte ji svisle oběma rukama tak, aby barevná tečka směřovala k Vám - viz obrázek 2. Uchopte horní část ampulky tak, aby byl Váš palec nad barevnou tečkou.

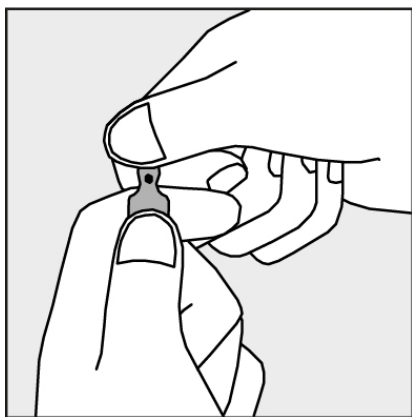
- Stiskněte ve směru šipky znázorněné na obrázku 3.

Ampulky jsou určeny pouze k jednorázovému použití a mají být otevřeny bezprostředně před použitím. Veškerý zbývající nepoužitý přípravek má být zlikvidován v souladu s platnými předpisy.

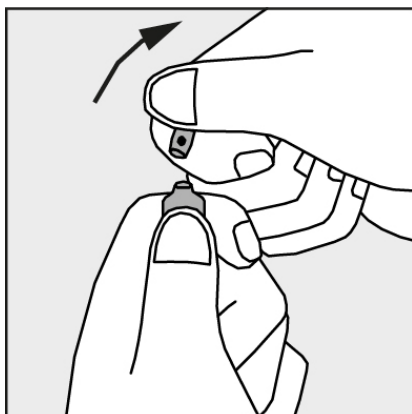
Obrázek 1.



Obrázek 2.



Obrázek 3.



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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Povolení č. R/3029

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

Datum první registrace: 23. 04. 1976

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 12. 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**