

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Haldol depo 50 mg/ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje (1 ampula) vsebuje 50 mg haloperidola v obliki 70,52 mg haloperidildekanoata.

### Pomožni snovi z znanim učinkom:

- rafinirano sezamovo olje: 848 mg/ampulo
- benzilalkohol: 15 mg/ampulo

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Raztopina je rahlo rumenkasto-rjave barve, rahlo viskozna.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Haldol depo je indicirano za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne motnje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je trenutno stabilizirano s peroralnim haloperidolom (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Začetek zdravljenja in titriranje odmerka morata potekati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

#### Odmerjanje

Odmerek pri posameznem bolniku je odvisen od izraženosti simptomov in od trenutnega odmerka peroralnega haloperidola. Za vzdrževalno zdravljenje mora bolnik vedno prejeti najmanjši učinkovit odmerek.

Začetni odmerek haloperidildekanoata temelji na večkratniku dnevnega odmerka peroralnega haloperidola, zato specifičnih smernic za odmerjanje pri prehodu z uporabe drugih antipsihotikov ni mogoče dati (glejte poglavje 5.1).

#### Odrasli, stari 18 let ali več

### **Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje haloperidildekanoata pri odraslih, starih 18 let ali več**

#### **Prehod s peroralnega haloperidola**

- Priporočeni odmerek haloperidildekanoata je 10- do 15-kratnik predhodnega dnevnega odmerka peroralnega haloperidola.
- V skladu z navedeno pretvorbo znaša odmerek haloperidildekanoata pri večini bolnikov od 25

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

mg do 150 mg.
<p><b>Nadaljevanje zdravljenja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odmerek haloperidildekanoata je priporočljivo prilagajati v korakih po največ 50 mg vsake 4 tedne (na osnovi odziva pri posameznem bolniku), dokler ni dosežen optimalni terapevtski učinek.</li> <li>- Najbolj učinkovit odmerek je mogoče pričakovati v okviru od 50 mg do 200 mg.</li> <li>- Pri odločitvi za zdravljenje z odmerki nad 200 mg vsake 4 tedne je priporočljivo oceniti razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku.</li> <li>- Največjega odmerka 300 mg vsake 4 tedne se ne sme preseči, saj varnostni pomisleki pretehtajo klinične koristi zdravljenja s takim odmerkom.</li> </ul>
<p><b>Odmerni interval</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Običajni interval med posameznimi injekcijami je 4 tedne.</li> <li>- Odmerni interval je v nekaterih primerih treba prilagoditi (glede na odziv pri posameznem bolniku).</li> </ul>
<p><b>Dodajanje haloperidola, ki ni v obliki dekanoata</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- V obdobjih prehoda na zdravilo Haldol depo, prilagajanja odmerka ali epizod poslabšanja psihotičnih simptomov je mogoče bolniku dodajati haloperidol v obliki, ki ni dekanoat (glede na odziv pri posameznem bolniku).</li> <li>- Celotni kombinirani odmerek haloperidola iz obeh formulacij ne sme presegati ustreznega največjega peroralnega odmerka haloperidola 20 mg na dan.</li> </ul>

Posebne skupine bolnikov

*Starostniki*

**Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje haloperidildekanoata pri starejših bolnikih**

<p><b>Prehod s peroralnega haloperidola</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Priporočljiv je majhen odmerek haloperidildekanoata od 12,5 mg do 25 mg.</li> </ul>
<p><b>Nadaljevanje zdravljenja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odmerek haloperidildekanoata je priporočljivo prilagajati samo v primerih, ko je to potrebno (na osnovi odziva pri posameznem bolniku), dokler ni dosežen optimalni terapevtski učinek.</li> <li>- Najbolj učinkovit odmerek je mogoče pričakovati v okviru od 25 mg do 75 mg.</li> <li>- O odmerkih, večjih od 75 mg vsake 4 tedne, lahko razmislite samo pri bolnikih, ki so prenašali večje odmerke in po ponovni oceni razmerja med koristmi in tveganji za bolnika.</li> </ul>
<p><b>Odmerni interval</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Običajni interval med posameznimi injekcijami je 4 tedne.</li> <li>- Odmerni interval je v nekaterih primerih treba prilagoditi (glede na odziv pri posameznem bolniku).</li> </ul>
<p><b>Dodajanje haloperidola, ki ni v obliki dekanoata</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- V obdobjih prehoda na zdravilo Haldol depo, prilagajanja odmerka ali epizod poslabšanja psihotičnih simptomov je mogoče bolniku dodajati haloperidol v obliki, ki ni dekanoat (glede na odziv pri posameznem bolniku).</li> <li>- Celotni kombinirani odmerek haloperidola iz obeh formulacij ne sme presegati ustreznega največjega peroralnega odmerka haloperidola 5 mg na dan ali predhodnega odmerka</li> </ul>

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

peroralnega haloperidola pri bolnikih, ki že dalj časa prejemajo peroralni haloperidol.

#### *Okvara ledvic*

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten. Prilagajanje odmerka ni potrebno, je pa priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kljub vsemu lahko potrebna uporaba manjšega začetnega odmerka in nato prilagajanje v manjših korakih ter z daljšimi intervali kot pri bolnikih brez okvare ledvic (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten. Ker se haloperidol obsežno presnavlja v jetrih, je pri bolnikih z okvaro jeter priporočljivo razpoloviti začetni odmerek in nato prilagoditi odmerek v manjših korakih ter z daljšimi intervali kot pri bolnikih brez okvare jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Haldol depo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Haldol depo je namenjeno samo za intramuskularno uporabo in se ga ne sme aplicirati intravensko. Zdravilo je treba aplicirati kot globoko intramuskularno injekcijo v glutealnem predelu. Injekcije je priporočljivo dajati izmenoma v levo in desno glutealno mišico. Odmerjanje volumnov, ki presegajo 3 ml, je za bolnika neprijetno, zato odmerjanje tako velikih volumnov ni priporočljivo. Za navodila za ravnanje z zdravilom Haldol depo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- komatozna stanja
- depresija centralnega živčevja
- Parkinsonova bolezen
- demenca z Lewyjevimimi telesci
- progresivna supranuklearna paraliza
- ugotovljeno podaljšanje intervala QTc ali prirojeni sindrom dolgega intervala QT
- nedaven akutni miokardni infarkt
- dekompenzirano srčno popuščanje
- ventrikularna aritmija ali torsades de pointes v anamnezi
- neodpravljena hipokaliemija
- sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Povečana umrljivost pri starejših osebah z demenco

Pri psihiatričnih bolnikih, ki so prejemali antipsihotike, vključno s haloperidolom, so poročali o redkih primerih nenadne smrti (glejte poglavje 4.8).

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri starejših bolnikih, ki imajo katero od psihoz v povezavi z demenco in prejemajo antipsihotike, obstaja povečano tveganje za smrt. Rezultati analize sedemnajstih s placebom kontroliranih študij (katerih modus trajanja je bil 10 tednov), večinoma pri bolnikih, ki so jemali atipične antipsihotike, so pokazali, da je tveganje za smrt pri zdravljenih bolnikih med 1,6 in 1,7-krat večje od tveganja za smrt pri bolnikih, ki so prejemali placebo. V poteku običajne 10-tedenske kontrolirane študije je bila umrljivost pri bolnikih, ki so prejemali antipsihotike, približno 4,5% v primerjavi z umrljivostjo 2,6% v skupini s placebom. Vzroki smrti so bili sicer različni, vendar je bila, kot kaže, večina smrti kardiovaskularne (na primer srčno popuščanje, nenadna smrt) ali infekcijske narave (na primer pljučnica). Rezultati opazovalnih študij kažejo, da je tudi zdravljenje starejših bolnikov s haloperidolom povezano s povečano umrljivostjo. Ta povezanost, ki je pri haloperidolu lahko močnejša kot pri atipičnih antipsihotičnih zdravilih, je najbolj izrazita v prvih 30 dneh po začetku zdravljenja in je prisotna najmanj 6 mesecev. V kolikšni meri je to povezanost mogoče pripisati samemu zdravilu in v kolikšni meri nanjo begajoče vplivajo lastnosti bolnika še ni bilo pojasnjeno.

Zdravilo Haldol depo ni indicirano za zdravljenje vedenjskih motenj pri demenci.

#### Učinki na srce in žilje

Pri uporabi haloperidola so poleg poročil o nenadni smrti poročali tudi o podaljšanju intervala QTc in/ali ventrikularnih aritmijah (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Kot kaže, je tveganje za te dogodke večje pri velikih odmerkih, visoki koncentraciji zdravila v plazmi, pri bolnikih, ki so bolj dovzetni za delovanje haloperidola, ter pri parenteralni uporabi zdravila, zlasti pri intravenskem odmerjanju.

Zdravila Haldol depo se ne sme odmerjati intravensko.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z bradikardijo, s katero od bolezni srca, z družinsko anamnezo podaljšanja intervala QTc ali z anamnezo obsežne izpostavljenosti alkoholu. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, pri katerih se lahko pojavijo velike plazemske koncentracije (glejte poglavje 4.4 Slabi presnavljalci s CYP2D6).

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo posneti izhodiščni EKG. Med zdravljenjem je treba pri vseh bolnikih oceniti potrebo po elektrokardiografskem spremljanju morebitnega podaljšanja intervala QTc in pojavljanja ventrikularnih aritmij. Če v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTc, je priporočljivo zmanjšanje odmerka, če pa interval QTc preseže 500 ms, je treba haloperidol ukiniti.

Elektrolitske motnje, kot sta hipokaliemija in hipomagneziemija, povečujejo tveganje za ventrikularne aritmije in jih je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja s haloperidolom. Zato je priporočljivo izhodiščno in kasnejše redno spremljanje vrednosti elektrolitov.

Poročali so tudi o tahikardiji in hipotenziji (vključno z ortostatsko hipotenzijo) (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri odmerjanju haloperidola bolnikom s klinično sliko znižanega krvnega tlaka ali ortostatsko hipotenzijo.

#### Cerebrovaskularni dogodki

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri populaciji bolnikov z demenco je bilo pri uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov tveganje za cerebrovaskularne neželene učinke približno trikrat povečano. V opazovalnih študijah, v katerih so primerjali pogostnost možganske kapi pri starejših bolnikih, ki so bili izpostavljeni kateremu koli antipsihotiku, in pri tistih, ki takim zdravilom niso bili izpostavljeni, so ugotavljali povečano pogostnost možganske kapi pri izpostavljenih bolnikih. To povečanje je lahko še večje pri uporabi katerega koli butirofenona, vključno s haloperidolom. Mehanizem za navedeno povečanje tveganja ni znan. Povečanega tveganja tudi pri drugih skupinah bolnikov ni mogoče izključiti. Pri uporabi zdravila Haldol depo pri bolnikih z

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

dejavniki tveganja za možgansko kap je potrebna previdnost.

#### Nevroleptični maligni sindrom

Haloperidol povezujejo z razvojem nevroleptičnega malignega sindroma, ki je redek idiosinkratičen odziv, za katerega so značilni hipertermija, generalizirana mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost, spremenjeno stanje zavesti in zvišana koncentracija kreatin fosfokinaze v serumu. Zgodnji znak tega sindroma je pogosto hipertermija. Antipsihotično zdravljenje je treba takoj prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje ter bolnika skrbno opazovati.

#### Tardivna diskinezija

Pri nekaterih bolnikih se pri dolgotrajnem zdravljenju ali po prekinitvi jemanja zdravila lahko pojavi tardivna diskinezija. Za ta sindrom so značilni predvsem ritmični nehoteni gibi jezika, obraza, ust ali čeljusti. Ti znaki so lahko pri nekaterih bolnikih stalno prisotni. Sindrom se lahko prikrije pri ponovni uvedbi zdravljenja, pri zvečevanju odmerka ali pri prehodu na drugo antipsihotično zdravilo. Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba pri bolniku razmisliti o ukinitvi vseh antipsihotikov, vključno z zdravilom Haldol depo.

#### Ekstrapiramidni simptomi

Lahko se pojavijo ekstrapiramidni simptomi (na primer tremor, rigidnost, prekomerno izločanje sline, bradikinezija, akatizija, akutna distonija). Uporabo haloperidola povezujejo z razvojem akatizije, za katero sta značilna neprijeten ali mučen subjektiven občutek nemira in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost mirnega sedenja ali stanja. To se najpogosteje pojavi v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, pri katerih se razvijejo simptomi, lahko zvečevanje odmerka škodi.

Akutna distonija se lahko pojavi v prvih nekaj dneh zdravljenja s haloperidolom, poročali pa so tudi o pojavljanju kasneje v poteku zdravljenja in po zvečevanju odmerka. Simptomi distonije so med drugim lahko tortikolis, pačenje obraza, trizmus, protruzija jezika in nenormalni očesni gibi, vključno z okulogirno krizo. Pri moških in v mlajših starostnih skupinah so opazili večje tveganje za take reakcije. Zaradi akutne distonije bo morda potrebno prekiniti uporabo zdravila.

Za obvladovanje ekstrapiramidnih simptomov je bolniku mogoče predpisati antiparkinsonike antiholinergičnega tipa, vendar rutinsko predpisovanje teh zdravil kot preventivni ukrep ni priporočljivo. Če bolnik potrebuje sočasno zdravljenje z antiparkinsoniki, bo z njimi morda moral nadaljevati tudi po prekinitvi uporabe zdravila Haldol depo, če se antiparkinsoniki, ki jih jemlje, iz telesa izločajo hitreje kot haloperidol. S tem je mogoče preprečiti razvoj ali poslabšanje ekstrapiramidnih simptomov. Pri sočasni uporabi zdravila Haldol depo in antiholinergičnih zdravil, vključno z antiparkinsoniki, je treba upoštevati možnost zvišanja intraokularnega tlaka.

#### Epileptični krči/konvulzije

Poročali so, da haloperidol lahko sproži epileptične krče. Pri bolnikih z epilepsijo in v pogojih, ki povečajo možnost epileptičnih krčev, (na primer po odtegnitvi alkohola ali možganski poškodbi) je priporočljiva previdnost.

#### Pomisleki, povezani s hepatobiliarnim sistemom

Haloperidol se presnavlja v jetrih, zato sta pri bolnikih z okvaro jeter priporočljiva prilagoditev odmerka in previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Poročali so o posameznih primerih nepravilnega delovanja jeter oziroma hepatitisa, najpogosteje holestatske narave (glejte poglavje 4.8).

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### Pomisleki, povezani z endokrinim sistemom

Tiroksin lahko okrepi toksično delovanje haloperidola. Pri antipsihotičnem zdravljenju bolnikov s hipertiroidizmom je potrebna previdnost, vedno morajo hkrati prejemati zdravila za doseganje evtirotičnega stanja.

Hormonski učinki antipsihotikov vključujejo hiperprolaktinemijo, ki lahko povzroči galaktorejo, ginekomastijo in oligomenorejo ali amenorejo (glejte poglavje 4.8). Rezultati raziskav na tkivnih kulturah kažejo, da prolaktin lahko stimulira razmnoževanje celic humanih tumorjev dojke. Povezava med odmerjanjem antipsihotikov in humanimi tumorji dojke v kliničnih in epidemioloških študijah sicer ni bila jasno dokazana, vendar je pri bolnikih z zadevno anamnezo priporočljiva previdnost. Pri uporabi zdravila Haldol depo je potrebna previdnost pri bolnikih z že prisotno hiperprolaktinemijo in pri bolnikih, pri katerih obstaja možnost za tumor, odvisen od prolaktina (glejte poglavje 5.3).

Pri uporabi haloperidola so poročali o hipoglikemiji in sindromu neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (glejte poglavje 4.8).

### Venska trombembolija

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske trombembolije (VTE). Ker so pri bolnikih, ki prejemajo antipsihotike, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za razvoj VTE, je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Haldol depo ugotavljati prisotnost vseh možnih dejavnikov tveganja za razvoj VTE in uvesti preventivne ukrepe.

### Začetek zdravljenja

Za zdravljenje z zdravilom Haldol depo se sme odločiti samo pri bolnikih, ki so bili sprva zdravljeni s peroralnim haloperidolom, s čimer je mogoče zmanjšati možnost za nepričakovano preobčutljivost na haloperidol.

### Bolniki z depresijo

Pri bolnikih, pri katerih je depresija prevladujoča motnja, ni priporočljivo uporabljati zdravila Haldol depo samostojno. Za zdravljenje bolnikov s sočasnimi depresivnimi in psihotičnimi motnjami je mogoče zdravilo Haldol depo uporabljati v kombinaciji z antidepresivi (glejte poglavje 4.5).

### Slabi presnavljalci s CYP2D6

Pri bolnikih, ki so znani kot slabi presnavljalci s citokromom P450 (CYP) 2D6 in ki sočasno prejemajo zaviralec CYP3A4, je treba zdravilo Haldol depo uporabljati previdno.

### Pomožne snovi v zdravilu Haldol depo

Zdravilo Haldol depo vsebuje 15 mg benzilalkohola v 1 ml raztopine (1 ampula) kar je enako 0,2 mg/kg (pri povprečni telesni masi 75 kg). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. Zdravilo Haldol depo vsebuje sezamovo olje, ki redko lahko povzroči resne alergijske reakcije.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### Učinki na srce in žilje

Zdravilo Haldol depo je kontraindicirano v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc (glejte poglavje 4.3). Med ta zdravila sodijo na primer:

- antiaritmiki skupine IA (npr. dizopiramid, kinidin)
- antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- določeni antidepresivi (npr. citalopram, escitalopram)
- določeni antibiotiki (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromicin)
- drugi antipsihotiki (npr. derivati fenotiazina, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- določena protiglivična zdravila (npr. pentamidin)
- določeni antimalariki (npr. halofantrin)
- določena zdravila za gastrointestinalni trakt (npr. dolasetron)
- določena zdravila, ki jih uporabljamo pri onkoloških bolnikih (npr. toremifen, vandetanib)
- določena druga zdravila (npr. bepridil, metadon)

Zgornji seznam zdravil ni popoln.

Pri uporabi zdravila Haldol depo v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da povzročajo elektrolitsko neravnovesje, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

### Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo haloperidola v plazmi

Presnova haloperidola poteka po več poteh (glejte poglavje 5.2). Poglavitni presnovni poti sta glukuronidacija in redukcija ketonske skupine. V presnovo je vpleten tudi encimski sistem citokroma P450, zlasti CYP3A4 in v manjši meri CYP2D6. Zaviranje teh presnovnih poti z drugim zdravilom ali zmanjšanje encimske aktivnosti CYP2D6 lahko povzroči zvišanje koncentracije haloperidola. Učinka zaviranja CYP3A4 in zmanjšanja encimske aktivnosti CYP2D6 sta lahko aditivna (glejte poglavje 5.2). Po maloštevilnih in v nekaterih primerih nasprotujočih si podatkih bi lahko pri sočasni uporabi katerega od zaviralcev CYP3A4 in/ali CYP2D6 prišlo do zvišanja koncentracije haloperidola v plazmi za 20 do 40%, poročali pa so tudi o nekaj primerih zvišanja koncentracije za 100%. Primeri zdravil, ki bi lahko zvišali koncentracijo haloperidola v plazmi (na osnovi kliničnih izkušenj ali mehanizma interakcij) so med drugim lahko:

- zaviralci CYP3A4 – alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakvinavir, verapamil, vorikonazol
- zaviralci CYP2D6 – bupropion, klorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin, venlafaksin
- zaviralci obeh citokromov (CYP3A4 in CYP2D6): fluoksetin, ritonavir
- neznan mehanizem interakcije – buspiron

Zgornji seznam zdravil ni popoln.

Zvišane koncentracije haloperidola v plazmi lahko povečajo tveganje za neželene učinke, vključno s podaljšanjem intervala QTc (glejte poglavje 4.4). Podaljšanje intervala QTc so opazili pri bolnikih, ki so jim dajali haloperidol skupaj s kombinacijo zaviralcev presnove ketokonazola (400 mg na dan) in paroksetina (20 mg na dan).

Bolnike, ki prejemajo haloperidol sočasno s takimi zdravili, je priporočljivo spremljati in biti pozoren na znake oziroma simptome izrazitejšega ali podaljšanege farmakološkega delovanja haloperidola ter po potrebi zmanjšati odmerek zdravila Haldol depo.

### Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo haloperidola v plazmi

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Sočasno odmerjanje haloperidola in močnih encimskih induktorjev CYP3A4 lahko postopoma zniža koncentracijo haloperidola v plazmi do take mere, da zmanjša njegovo učinkovitost. Primeri takšnih zdravil so med drugim:

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*).

Zgornji seznam zdravil ni popoln.

Indukcijo encimov je mogoče opaziti po nekaj dneh zdravljenja. Najbolj izrazito indukcijo encimov je večinoma mogoče opaziti po približno 2 tednih in prav toliko časa lahko vztraja tudi po prenehanju zdravljenja s tem zdravilom. Pri kombiniranem zdravljenju z induktorji CYP3A4 je priporočljivo spremljati bolnika in mu po potrebi zvečati odmerek zdravila Haldol depo. Po prekinitvi zdravljenja z induktorjem CYP3A4 se koncentracija haloperidola lahko postopoma zvišuje, tako da bo morda potrebno zmanjšati odmerek zdravila Haldol depo.

Znano je, da natrijev valproat zavira glukuronidacijo, vendar ne vpliva na koncentracijo haloperidola v plazmi.

#### Vpliv haloperidola na druga zdravila

Haloperidol lahko okrepi depresijo centralnega živčevja, ki jo povzroča alkohol ali zdravila, ki delujejo depresivno na centralno živčevje, med drugim uspavala, pomirjevala ali močni analgetiki. O okrepljenem učinku na centralno živčevje so poročali tudi pri sočasni uporabi z metildopo.

Haloperidol lahko deluje antagonistično na učinek adrenalina in drugih simpatikomimetikov (npr. psihostimulansov, kot je amfetamin) in izniči učinek zniževanja krvnega tlaka, ki ga sicer povzročajo antagonisti adrenergičnih receptorjev, kot je gvanetidin.

Haloperidol lahko deluje antagonistično na učinek levodope in drugih agonistov dopamina.

Haloperidol je zaviralec CYP2D6. Haloperidol zavira presnovo tricikličnih antidepresivov (npr. imipramina in dezipramina) in s tem zvišuje koncentracijo teh učinkovin v plazmi.

#### Druge oblike interakcij

V redkih primerih so pri sočasni uporabi litija in haloperidola poročali o naslednjih simptomih: encefalopatija, ekstrapiramidni simptomi, tardivna diskinezija, nevroleptični maligni sindrom, akutni možganski sindrom in koma. Večina teh simptomov je bila reverzibilna. Še vedno ni jasno, ali to lahko predstavlja posebno klinično entiteto.

Ne glede na to je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo litij in zdravilo Haldol depo, priporočljivo takoj prekiniti zdravljenje, če se pojavijo tovrstni simptomi.

Poročali so o antagonističnem delovanju na učinek antikoagulansa fenindiona.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zmerna količina podatkov o uporabi zdravila pri nosečnicah (več kot 400 izidov nosečnosti) kaže, da haloperidol ne deluje malformativno ali toksično na plod oziroma novorojenčka. Poročali pa so o posameznih primerih prirojenih okvar po izpostavljenosti ploda kombinacijam haloperidola in drugih zdravil. V študijah pri živalih so dokazali škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje



1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5.3). Iz previdnosti se je v času nosečnosti bolje izogibati uporabi zdravila Haldol depo.

Pri novorojenčkih, ki so bili izpostavljeni antipsihotikom (kar vključuje haloperidol) v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih izraženost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Zato je priporočljivo novorojenčke skrbno spremljati.

### Dojenje

Haloperidol se izloča v materino mleko. V plazmi in urinu novorojenčkov, ki so jih dojile matere, zdravljene s haloperidolom, so odkrili manjše količine haloperidola. O vplivu haloperidola na dojene otroke ni na voljo dovolj podatkov. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja ali za prekinitvev zdravljenja z zdravilom Haldol depo in pri tem upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

### Plodnost

Haloperidol zvišuje raven prolaktina. Hiperprolaktinemija lahko zavre sproščanje gonadoliberina (gonadotropin sproščujočega hormona) iz hipotalamusa, kar zmanjša sproščanje gonadotropinov iz hipofize. To lahko zmanjša sposobnost razmnoževanja, ker zmanjša tvorbo steroidov v spolnih žlezah bolnikov tako pri ženskah kot pri moških (glejte poglavje 4.4).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Haldol depo ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zlasti pri zdravljenju z večjimi odmerki in na začetku zdravljenja se lahko pojavi določena stopnja sedacije ali zmanjšana budnost, ki pa se lahko še stopnjujeta ob uživanju alkohola. Bolnikom je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ne ugotovijo, kako dovtetni so za učinke zdravila.

## **4.8 Neželeni učinki**

Varnost haloperidildekanoata so ocenjevali pri 410 bolnikih, ki so bili vključeni v katero izmed 3 primerjalnih študij (v eni so primerjali haloperidildekanoat s flufenazinom, v dveh pa so primerjali formulacijo dekanoata s peroralno formulacijo haloperidola), v katero izmed 9 odprtih študij ali v študijo odziva na velikost odmerka.

Po združenih podatkih o varnosti iz teh kliničnih študij so najbolj pogosto poročali o naslednjih neželenih učinkih: ekstrapiramidne motnje (14%), tremor (8%), parkinsonizem (7%), mišična rigidnost (6%) in somnolenca (5%).

Dodatno so varnost haloperidola ocenjevali pri 284 bolnikih, ki so prejeli haloperidol in so bili vključeni v katero izmed 3 kliničnih študij, nadzorovanih s placebom, in pri 1295 bolnikih, ki so prejeli haloperidol in so bili vključeni v katero izmed 16 dvojno slepih, s primerjalnim zdravilom nadzorovanih kliničnih študij.

V preglednici 3 so navedeni naslednji neželeni učinki

- neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah s haloperidildekanoatom,
- neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah s haloperidolom (s formulacijo, ki ni dekanoat), in se nanašajo na terapevtski del učinkovine,
- neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru izkušenj z uporabo haloperidildekanoata in

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

haloperidola po njunem prihodu na trg.

Pogostnosti neželenih učinkov izhajajo iz (oziroma so ocenjene na osnovi) podatkov kliničnih ali epidemioloških študij s haloperidildekanoatom in so razvrščene po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki	$< 1/10.000$
neznana pogostnost	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po padajoči resnosti v okviru posamezne kategorije pogostnosti.

### Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek				
	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>					pancitopenija agranulocitoza, trombocitopenija levkopenija nevtropenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>					anafilaktična reakcija preobčutljivost
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>					neustrezno izločanje antidiuretskega hormona hiperprolaktinemija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>					hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b>		depresija nespečnost			psihotične motnje agitacija stanje zmedenosti izguba libida zmanjšanje libida nemir
<b>Bolezni živčevja</b>	ekstrapiramidne motnje	akatzija parkinsonizem zmanjšana izraznost obraza (obraz maska) tremor	akinezija diskinezija distonija rigidnost zobatega kolesa hipertonija		nevroleptični maligni sindrom tardivna diskinezija konvulzije bradikinezija hiperkinezija

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		somnolenca sedacija	glavobol		hipokinezija omotica nehotene mišične kontraksije motorična disfunkcija nistagmus
<b>Očesne bolezni</b>			okulogirna kriza zamegljen vid motnje vida		
<b>Srčne bolezni</b>			tahikardija		ventrikularna fibrilacija <i>torsade de pointes</i> ventrikularna tahikardija ekstrasistole
<b>Žilne bolezni</b>					hipotenzija ortostatska hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinal- nega prostora</b>					laringealni edem bronhospazem laringospazem dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>		obstipacija suha usta prekomerno slinjenje			bruhanje navzea
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>					akutna odpoved jeter hepatitis holestaza ikterus nenormalne vrednosti jetrnih testov
<b>Bolezni kože in podkožja</b>					angioedem eksfoliativni dermatitis levkocitoklastični vaskulitis fotosenzitivnostn a reakcija urtikarija srbenje izpuščaj hiperhidroza
<b>Bolezni mišično-</b>		mišična rigidnost			rabdomioliza tortikolis

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<b>skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>					trizmus mišični spazmi trzanje mišic mišično-skeletna okorelost
<b>Bolezni sečil</b>					zastoj urina
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>					odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		spolna disfunkcija			priapizem amenoreja galaktoreja dismenoreja menoragija erektilna disfunkcija ginekomastija motnje menstruacije boleče dojke neprijeten občutek v dojkah
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		reakcija na mestu injiciranja			nenadna smrt edem obraza edemi zvišana telesna temperatura hipotermija motnje drže absces na mestu injiciranja
<b>Preiskave</b>		povečanje telesne mase			podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu zmanjšanje telesne mase

Pri uporabi haloperidola so poročali o podaljšanem intervalu QT na elektrokardiogramu, ventrikularnih aritmijah (ventrikularni fibrilaciji in ventrikularni tahikardiji), motnjah ritma torsade de pointes in o nenadni smrti.

#### Učinki celotne skupine antipsihotikov

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o zastoju srca.

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske tromboembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze. Pogostnost teh primerov ni znana.

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Verjetnost za preveliko odmerjanje je sicer pri parenteralnih zdravilih manjša kot pri peroralnih, vendar so v nadaljevanju navedeni podatki, ki izhajajo iz uporabe peroralnega haloperidola, z upoštevanjem podaljšanega trajanja delovanja zdravila Haldol depo.

#### Simptomi in znaki

Preveliko odmerjanje haloperidola se kaže kot okrepljeni znani farmakološki in neželeni učinki. Najbolj opazni simptomi so hude ekstrapiramidne reakcije, hipotenzija in sedacija. Ekstrapiramidne reakcije se kažejo kot mišična rigidnost in generaliziran ali lokaliziran tremor. Namesto hipotenzije se lahko pojavi tudi hipertenzija.

V ekstremnih primerih je lahko bolnik komatozen z depresijo dihanja in hipotenzijo, ki sta lahko tako hudi, da povzročita stanje, podobno šoku. Treba je upoštevati, da obstaja tveganje za ventrikularne aritmije, ki so lahko povezane s podaljšanjem intervala QTc.

#### Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje obsega podporne ukrepe. Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja se ne priporoča odstranjevanje z dializo, saj se na ta način odstrani le majhna količina haloperidola (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih v komi je treba vzpostaviti prehodnost dihalnih poti in jo vzdrževati s pomočjo orofaringealnega ali endotrahealnega tubusa. V primeru depresije dihanja je lahko potrebna umetna ventilacija.

Priporočljivo je spremljanje EKG in vitalnih znakov. S spremljanjem EKG je treba nadaljevati, dokler EKG izvid ni normalen. V primeru hudih aritmij je priporočljivo zdravljenje z ustreznimi ukrepi za zdravljenje motenj srčnega ritma.

Hipotenzijo in cirkulatorni kolaps je mogoče zdraviti z dodajanjem intravenskih tekočin, plazme ali koncentriranih albuminov ter vazokonstriktorjev, kot sta dopamin ali noradrenalin. Adrenalina se ne sme uporabiti, ker bi lahko ob prisotnosti haloperidola povzročil hudo hipotenzijo.

V primeru hudih ekstrapiramidnih reakcij je priporočljivo bolniku dajati antiparkinsonike in z njimi nadaljevati še nekaj tednov. Zdravljenje z antiparkinsoniki je treba ukinjati zelo previdno, da ne bi prišlo do ponovitve ekstrapiramidnih simptomov.

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, antipsihotiki, derivati butirofenona, oznaka ATC: N05AD01.

#### Mehanizem delovanja

Haloperidildekanoat je ester haloperidola in dekanajske kisline in je kot tak depo oblika antipsihotika iz skupine butirofenonov. Po intramuskularnem injiciranju se haloperidildekanoat postopoma sprošča iz mišičnega tkiva in počasi hidrolizira v prosti haloperidol, ki prehaja v sistemski krvni obtok.

Haloperidol je močan antagonist centralnih dopaminskih receptorjev tipa 2, v priporočenih odmerkih deluje v manjši meri tudi alfa-1 antiadrenergično, pri tem pa ne deluje antihistaminergično ali antiholinergično.

#### Farmakodinamični učinki

Haloperidol umirja blodnje in halucinacije, kar je neposredna posledica zaviranja dopaminske signalne poti v mezolimbicnem sistemu. Učinek zaviranja delovanja dopamina v osrednjem živčevju vpliva na aktivnost v bazalnih ganglijah (v nigrostriatnih svežnjih). Haloperidol povzroči učinkovito psihomotorično sedacijo, kar pojasni ugodno delovanje v primeru manije in drugih sindromov z agitacijo.

Delovanje na bazalne ganglije je verjetno tudi osnovni mehanizem neželenih ekstrapiramidnih motoričnih učinkov (distonije, akatizije in parkinsonizma).

Antidopaminergično delovanje haloperidola na laktotropne hormone sprednjega dela hipofize pojasni pojav hiperprolaktinemije, do katere pride zaradi zaviranja dopamina, ki sicer tonično inhibira sproščanje prolaktina.

#### Klinične študije

Po poročilih iz kliničnih študij so bolniki pred prehodom na haloperidildekanoat večinoma prejeli zdravljenje s peroralnim haloperidolom. Občasno so bolniki prej peroralno prejeli katerega od drugih antipsihotikov.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Odmerjanje haloperidildekanoata v obliki depo intramuskularne injekcije povzroči počasno in dolgotrajno sproščanje prostega haloperidola. Koncentracija v plazmi postopoma narašča in je najvišja od 3. do 9. dne po injiciranju.

Pri bolnikih, ki prejemajo injekcije enkrat na mesec, koncentracije v plazmi dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja v 2 do 4 mesecih.

#### Porazdelitev

Povprečna vezava haloperidola na beljakovine v plazmi pri odraslih znaša približno 88% do 92%. Pri

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

vezavi na beljakovine v plazmi obstaja precejšnja interindividualna variabilnost. Haloperidol se hitro porazdeli po različnih tkivih in organih, kar kaže njegov velik volumen porazdelitve (v povprečju 8 do 21 l/kg po intravenskem odmerjanju). Haloperidol zlahka prehaja krvnomožgansko bariero. Prehaja tudi preko placent in se izloča v materino mleko.

#### Biotransformacija

Haloperidol se obsežno presnavlja v jetrih. Poglavitne presnovne poti haloperidola pri človeku vključujejo glukuronidacijo, redukcijo ketonske skupine, oksidativno N-dealkilacijo in tvorbo piridinskih presnovkov. Presnovki haloperidola verjetno ne prispevajo bistveno k aktivnosti učinkovine, vendar redukcijska presnovna pot predstavlja približno 23% celotne biotransformacije, pri čemer ni mogoče povsem izključiti možnosti, da se reducirani presnovki haloperidola pretvarjajo nazaj v haloperidol. V presnovo haloperidola sta vpletena encimska sistema citokroma P450 CYP3A4 in CYP2D6. Zaviranje ali indukcija CYP3A4 oziroma zaviranje CYP2D6 lahko vplivajo na presnovo haloperidola. Zmanjšanje encimske aktivnosti CYP2D6 lahko zviša koncentracijo haloperidola.

#### Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja haloperidola po intramuskularnem odmerku haloperidildekanoata je v povprečju 3 tedne, kar je dlje kot pri formulacijah haloperidola, ki niso v obliki dekanoata, pri katerih znaša končni razpolovni čas izločanja povprečno 24 ur po peroralnem odmerku in 21 ur po intramuskularnem odmerjanju.

Navidezni očistek haloperidola po ekstravaskularnem odmerjanju znaša od 0,9 do 1,5 l/h/kg, manjši pa je pri slabih presnavljalcih s CYP2D6. Zmanjšana encimska aktivnost CYP2D6 lahko povzroči zvišanje koncentracije haloperidola. Z analizo populacijske farmakokinetike so ocenili, da je interindividualna variabilnost očistka haloperidola (koeficient variacije, izražen v odstotkih) pri bolnikih s shizofrenijo 44%. Po intravenskem odmerku haloperidola se je 21% odmerka izločilo z blatom, 33% pa z urinom. Manj kot 3% danega odmerka se z urinom izloči v nespremenjeni obliki.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika haloperidola po intramuskularnem injiciranju haloperidildekanoata je odvisna od velikosti danega odmerka. Odvisnost koncentracije haloperidola v plazmi od velikosti odmerka je približno linearna pri odmerkih, ki ne presegajo 450 mg.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starostniki

Pri starejših bolnikih so bile koncentracije haloperidola v plazmi višje kot pri mlajših odraslih, ki so prejeli enake odmerke. Rezultati manjših kliničnih študij kažejo, da imajo starejši bolniki manjši očistek in daljši razpolovni čas izločanja haloperidola. Ti rezultati so znotraj opaženega okvira variabilnosti farmakokinetike haloperidola. Pri starejših bolnikih je priporočljivo prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 4.2).

##### Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten. Približno ena tretjina odmerka haloperidola se izloči z urinom, večinoma v obliki presnovkov. Manj kot 3% danega haloperidola se z urinom izloči v nespremenjeni obliki. Presnovki haloperidola verjetno ne prispevajo bistveno k aktivnosti učinkovine, vendar za reducirane presnovke haloperidola ni mogoče povsem izključiti možnosti, da se pretvarjajo nazaj v haloperidol. Čeprav ni pričakovati, da bi zmanjšanje ledvične

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

funkcije lahko v klinično pomembni meri motilo izločanje haloperidola, je pri bolnikih z okvaro ledvic, zlasti pri tistih s hudo okvaro, priporočena previdnost pri uporabi, ker imajo haloperidol in njegovi reducirani presnovki dolg razpolovni čas in obstaja možnost kopičenja (glejte poglavje 4.2).

Haloperidol ima velik volumen porazdelitve in se v veliki meri veže na beljakovine, zato se ga v postopku dialize lahko izloči le zelo majhna količina.

#### Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko haloperidola ni bil ovrednoten, vendar okvara jeter lahko bistveno vpliva na farmakokinetiko haloperidola, ker se ta v veliki meri presnavlja v jetrih. Zato se pri bolnikih z okvaro jeter priporoča prilagajanje odmerka in previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

#### Terapevtske koncentracije

Po objavljenih podatkih več kliničnih študij je za terapevtski odziv pri večini bolnikov z akutno ali kronično shizofrenijo treba doseči koncentracijo v plazmi od 1 do 10 ng/ml. Pri podskupini bolnikov so lahko potrebne višje koncentracije zaradi velike interindividualne variabilnosti v farmakokinetiki haloperidola.

Pri bolnikih s prvo epizodo shizofrenije, ki prejemajo kratkodelujoče formulacije haloperidola, je terapevtski odziv mogoče doseči že s koncentracijami od 0,6 do 3,2 ng/ml, kakor so ocenili na osnovi meritev zasedenosti receptorjev D2, ob predpostavki, da je za doseganje terapevtskega odziva in zamejitev ekstrapiramidnih simptomov najbolj ustrezna 60 do 80-odstotna zasedenost receptorjev D2. V povprečju je mogoče koncentracije v navedenem okviru doseči z odmerjanjem 1 do 4 mg na dan.

Zaradi velike interindividualne variabilnosti farmakokinetike haloperidola in zaradi odvisnosti učinka od koncentracije haloperidola je priporočljivo odmerjanje haloperidildekanoata prilagoditi posameznemu bolniku glede na bolnikov odziv in pri tem upoštevati čas, ki je potreben za vzpostavitev novega stanja dinamičnega ravnovesja po spremembi odmerjanja in še dodaten čas, ki je potreben za doseganje terapevtskega odziva. V posameznih primerih velja razmisliti o merjenju koncentracij haloperidola v krvi.

#### Učinki na srce in žilje

Tveganje za podaljšanje intervala QTc se povečuje z velikostjo odmerka haloperidola in koncentracijo haloperidola v plazmi.

#### Ekstrapiramidni simptomi

Ekstrapiramidni simptomi se lahko pojavijo že pri terapevtskih odmerkih, vendar je njihova pogostnost običajno večja pri odmerkih, s katerimi so dosežene koncentracije, ki presegajo okvir terapevtskih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij lokalne prenosljivosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri glodalcih je odmerjanje haloperidola zmanjšalo plodnost, ugotovili pa so tudi omejeno teratogeno in embriotoksično delovanje.



1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V študijah kancerogenosti haloperidola so pri samicah miši opažali od odmerka odvisno povečanje adenomov hipofize in karcinomov mlečnih žlez. Te tumorje bi lahko povzročilo dolgotrajno antagonistično delovanje na dopaminske receptorje D2 in hiperprolaktinemija. Ni jasno, ali imajo lahko navedene ugotovitve o tumorjih pri glodalcih kakršenkoli pomen glede tveganja pri ljudeh.

Po podatkih več objavljenih študij in vitro haloperidol zavira hERG kanalčke v srcu. V več študijah in vivo je intravensko dajanje haloperidola v odmerkih približno 0,3 mg/kg v nekaj živalskih modelih povzročilo pomembno podaljšanje intervala QTc, pri čemer so bile dosežene najvišje koncentracije Cmax v plazmi najmanj 7- do 14-krat višje od terapevtskih koncentracij v plazmi (1 do 10 ng/ml), ki so bile učinkovite pri večini bolnikov v kliničnih študijah. Navedeni intravenski odmerki, ki so podaljšali interval QTc, niso povzročali aritmij. V nekaterih študijah na živalih so večji intravenski odmerki haloperidola 1 mg/kg ali več povzročili podaljšanje intervala QTc in/ali ventrikularne aritmije pri doseženi najvišji koncentraciji Cmax v plazmi, ki je bila najmanj 38- do 137-krat višja od terapevtskih koncentracij v plazmi, ki so bile učinkovite pri večini bolnikov v kliničnih študijah.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol  
rafinirano sezamovo olje

### 6.2 Inkompatibilnosti

Haldol depo raztopina za injiciranje ni kompatibilna z drugimi raztopinami za injiciranje.

### 6.3 Rok uporabnosti

5 let.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula (rumenkasto rjavo steklo, steklo hidrolitske odpornosti tip I): 5 ampul po 1 ml raztopine za injiciranje, v škatli.

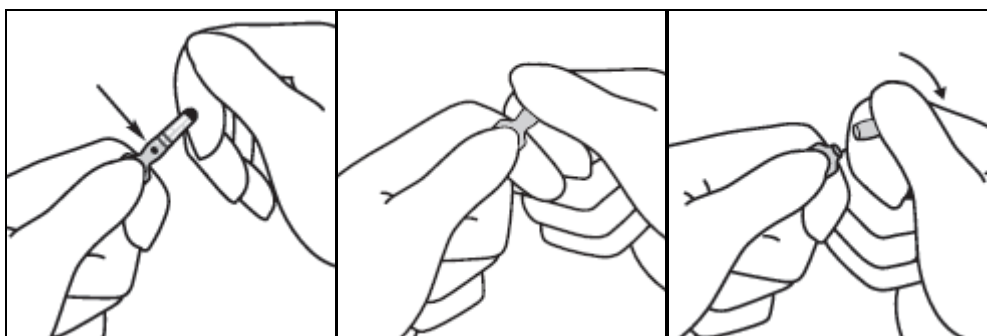
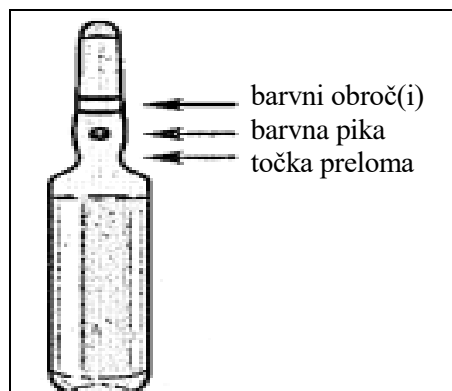
### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Raztopine za injiciranje ne smemo mešati z drugimi raztopinami za injiciranje.

1.3.1	Haloperidol decanoate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- Pred uporabo ampulo na hitro povaljajte med dlanmi, da se zdravilo segreje.
- Ampulo primite s palcem in kazalcem, tako da bo vrh ampule prost.
- Z drugo roko primite vrh ampule: kazalec položite pod vrat ampule, palec pa na barvno piko vzporedno z identifikacijskimi barvnimi obroči.
- S palcem na barvni piki sunkovito odlomite vrh ampule, medtem ko z roko trdno držite preostali del ampule.



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00720/006

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 4. 2011

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 11. 2019