

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Haloperidol depo Krka 50 mg/ml otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju s produljenim oslobađanjem (1 ampula) sadrži 50 mg haloperidola u obliku haloperidoldekanoata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

- benzilni alkohol: 15 mg/ml
- sezamovo ulje: 848 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem  
Lagano žućkasto-smeđa, blago viskozna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Haloperidol depo Krka indiciran je za terapiju održavanja kod shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja u odraslih bolesnika čije je stanje trenutno stabilizirano oralnim haloperidolom (vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora uvesti i doza titrirati pod strogim kliničkim nadzorom.

##### Doziranje

Doza za pojedinog bolesnika ovisit će o težini simptoma i trenutnoj dozi oralnog haloperidola. Bolesnike se uvijek mora održavati na minimalnoj učinkovitoj dozi.

Budući da se početna doza lijeka Haloperidol depo Krka temelji na višekratniku dnevne doze oralnog haloperidola, ne mogu se dati specifične smjernice za prebacivanje bolesnika s drugih antipsihotika (vidjeti dio 5.1.).

##### Odrasli u dobi od 18 ili više godina

#### **Tablica 1: Preporučene doze lijeka Haloperidol depo Krka za odrasle u dobi od 18 ili više godina**

##### **Prelazak s oralnog haloperidola**

- Preporučuje se doza lijeka Haloperidol depo Krka 10 – 15 puta veća od dotadašnje dnevne doze oralnog haloperidola.
- Prema toj pretvorbi, doza lijeka Haloperidol depo Krka za većinu će bolesnika biti 25 – 150 mg.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nastavak liječenja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Haloperidol depo Krka za do 50 mg svaka 4 tjedna (na temelju individualnog odgovora bolesnika) dok se ne postigne optimalan terapijski učinak.</li> <li>- Očekuje se da će se najučinkovitija doza kretati u rasponu od 50 do 200 mg.</li> <li>- Kada se razmatraju doze veće od 200 mg svaka 4 tjedna, preporučuje se procijeniti individualni omjer koristi i rizika.</li> <li>- Ne smije se premašiti maksimalna doza od 300 mg svaka 4 tjedna jer potencijalni sigurnosni problemi nadmašuju kliničku korist od liječenja.</li> </ul> |
| <b>Interval doziranja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interval između dviju injekcija obično iznosi 4 tjedna.</li> <li>- Možda će biti potrebno prilagoditi interval doziranja (na temelju individualnog odgovora bolesnika).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nadomjesno liječenje formulacijom haloperidola koja nije u obliku dekanota</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pri prelasku na Haloperidol depo Krka, prilagođavanju doze ili epizodama egzacerbacije psihotičnih simptoma može se razmotriti nadomjesno liječenje formulacijom haloperidola koja nije u obliku dekanota (na temelju individualnog odgovora bolesnika).</li> <li>- Kombinirana ukupna doza haloperidola iz obje formulacije ne smije biti veća od odgovarajuće maksimalne doze oralnog haloperidola od 20 mg na dan.</li> </ul>                                                                                           |

#### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

**Tablica 2: Preporučene doze haloperidola za starije bolesnike**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prelazak s oralnog haloperidola</b><br>Preporučuje se niska doza haloperidola, od 12,5 do 25 mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Nastavak liječenja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dozu haloperidola preporučuje se prilagođavati samo ako je to potrebno (na temelju individualnog odgovora bolesnika) dok se ne postigne optimalan terapijski učinak.</li> <li>- Očekuje se da će se najučinkovitija doza kretati u rasponu od 25 do 75 mg.</li> <li>- Doze iznad 75 mg svaka 4 tjedna smiju se uzeti u obzir samo u bolesnika koji su podnosili više doze te nakon ponovne procjene profila omjera koristi i rizika za pojedinog bolesnika.</li> </ul>                                                                                                                                              |
| <b>Interval doziranja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interval između dviju injekcija obično iznosi 4 tjedna.</li> <li>- Možda će biti potrebno prilagoditi interval doziranja (na temelju individualnog odgovora bolesnika).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nadomjesno liječenje formulacijom haloperidola koja nije u obliku dekanota</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pri prelasku na Haloperidol depo Krka, prilagođavanju doze ili epizodama egzacerbacije psihotičnih simptoma može se razmotriti nadomjesno liječenje formulacijom haloperidola koja nije u obliku dekanota (na temelju individualnog odgovora bolesnika).</li> <li>- Kombinirana ukupna doza haloperidola iz obje formulacije ne smije biti veća od odgovarajuće maksimalne doze oralnog haloperidola od 5 mg na dan ili prethodno primijenjene doze oralnog haloperidola u bolesnika koji su primali dugotrajno liječenje oralnim haloperidolom.</li> </ul> |

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije ocjenjivan utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod liječenja bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, ali je potreban oprez. Međutim, bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije možda će biti potrebna niža početna

doza, koja se kasnije prilagođava u manjim koracima i duljim intervalima nego u bolesnika bez oštećenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2.).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije se ocjenjivao utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Budući da se haloperidol opsežno metabolizira u jetri, preporučuje se prepoloviti početnu dozu i prilagođavati je u manjim koracima i duljim intervalima nego u bolesnika bez oštećenja jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Haloperidol depo Krka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Haloperidol depo Krka namijenjen je isključivo za intramuskularnu primjenu i ne smije se primijeniti intravenski. Primjenjuje se kao duboka intramuskularna injekcija u glutealno područje. Preporučuje se primjenjivati injekcije naizmjenice u lijevi i desni glutealni mišić. Budući da je primjena volumena većih od 3 ml neugodna za bolesnika, ne preporučuju se tako veliki volumeni. Za upute o rukovanju lijekom Haloperidol depo Krka pogledajte dio 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Komatozno stanje
- Depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS)
- Parkinsonova bolest
- Demencija s Lewyjevim tjelešcima
- Progresivna supranuklearna paraliza
- Poznato produljenje QTc intervala ili prirođeni sindrom dugog QT intervala
- Nedavno pretrpljen akutni infarkt miokarda
- Nekompenzirano zatajenje srca
- Ventrikularna aritmija ili *torsade de pointes* u anamnezi
- Nekorigirana hipokalijemija
- Istodobno liječenje lijekovima koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Povećana smrtnost u starijih bolesnika s demencijom

U psihijatrijskih bolesnika koji su primali antipsihotike, uključujući haloperidol, prijavljeni su rijetki slučajevi iznenadne smrti (vidjeti dio 4.8.).

Starije osobe oboljele od psihoze povezane s demencijom koje se liječe antipsihoticima imaju povećan rizik od smrti. Analize sedamnaest placebo kontroliranih ispitivanja (najčešće u trajanju od 10 tjedana), uglavnom provedenih u bolesnika koji su uzimali atipične antipsihotike, pokazale su da je rizik od smrti među liječenim bolesnicima bio 1,6–1,7 puta veći nego u bolesnika koji su primali placebo. Tijekom tipičnog 10-tjednog kontroliranog ispitivanja, stopa smrti u bolesnika liječenih antipsihoticima iznosila je približno 4,5%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila približno 2,6%. Iako su uzroci smrti bili raznoliki, čini se da je većina smrtnih slučajeva bila kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. pneumonija) prirode. Opservacijska ispitivanja ukazuju na to da je liječenje starijih bolesnika haloperidolom također povezano s povećanom smrtnošću. Ta bi veza mogla biti snažnija kod primjene haloperidola nego kod atipičnih antipsihotika,

najizraženija je tijekom prvih 30 dana nakon početka liječenja, a traje najmanje 6 mjeseci. Još nije razjašnjeno do koje se mjere ta povezanost može pripisati lijeku, a do koje mjere na nju utječu značajke bolesnika.

Haloperidol depo Krka nije indiciran za liječenje poremećaja ponašanja povezanih s demencijom.

#### Kardiovaskularni učinci

Kod primjene haloperidola prijavljeni su produljenje QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije, kao i iznenadna smrt (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.). Čini se da se rizik od tih događaja povećava kod većih doza, visokih plazmatskih koncentracija, predisponiranih bolesnika ili parenteralne primjene, osobito intravenske.

Haloperidol depo Krka ne smije se primijeniti intravenski.

Preporučuje se oprez u bolesnika s bradikardijom, srčanom bolešću, produljenjem QTc intervala u obiteljskoj anamnezi ili značajnom konzumacijom alkohola u osobnoj anamnezi. Opres je potreban i u bolesnika koji bi mogli imati visoke koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.4., Spori metabolizatori CYP2D6).

Preporučuje se provesti EKG snimanje prije početka liječenja. U svih se bolesnika tijekom liječenja mora procijeniti potreba za EKG praćenjem zbog mogućeg produljenja QTc intervala i ventrikularnih aritmija. Preporučuje se smanjiti dozu haloperidola tijekom liječenja ako je QTc interval produljen, a liječenje se mora prekinuti ako QTc interval premaši 500 ms.

Neravnoteže elektrolita, kao što su hipokalijemija i hipomagnezijemija, povećavaju rizik od ventrikularnih aritmija i moraju se korigirati prije nego što se započne liječenje haloperidolom. Stoga se preporučuje odrediti početnu razinu elektrolita i kontrolirati je tijekom liječenja.

Također su prijavljene tahikardija i hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju) (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se oprez kada se haloperidol daje bolesnicima s manifestnom hipotenzijom ili ortostatskom hipotenzijom.

#### Cerebrovaskularni događaji

U randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji bolesnika s demencijom zabilježeno je približno trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih štetnih događaja kod primjene nekih atipičnih antipsihotika. Opservacijska ispitivanja u kojima se uspoređivala stopa moždanog udara u starijih bolesnika izloženih bilo kojem antipsihotiku i onih koji nisu bili izloženi takvim lijekovima pokazala su povećanu stopu moždanog udara među bolesnicima izloženima antipsihoticima. To povećanje može biti izraženije kod primjene svih butirofenona, uključujući haloperidol. Mehanizam u pozadini tog povećanja rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećan rizik za druge populacije bolesnika. Haloperidol depo Krka se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar.

#### Neuroleptički maligni sindrom

Haloperidol se dovodi u vezu s neuroleptičkim malignim sindromom – rijetkim idiosinkratskim odgovorom koji karakteriziraju hipertermija, generalizirana ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, promjene svijesti i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Hipertermija je često rani znak tog sindroma. Odmah se mora prekinuti liječenje antipsihotikom te uvesti odgovarajuća potporna terapija i pažljivo praćenje.

#### Tardivna diskinezija

U nekih se bolesnika tijekom dugotrajne terapije ili nakon prekida primjene haloperidola može javiti tardivna diskinezija. Taj sindrom uglavnom karakteriziraju ritmični nevoljni pokreti jezika, lica, usta ili

čeljusti. U nekih bolesnika te manifestacije mogu biti trajne. Ponovno uvođenje liječenja, povećanje doze ili prelazak na neki drugi antipsihotik može zamaskirati taj sindrom. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti prekid primjene svih antipsihotika, uključujući Haloperidol depo Krka.

#### Ekstrapiramidni simptomi

Mogu se pojaviti ekstrapiramidni simptomi (npr. tremor, ukočenost, hipersalivacija, bradikinezija, akatizija, akutna distonija). Primjena haloperidola povezana je s razvojem akatizije, koju karakterizira subjektivno neugodan ili tjeskoban nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću bolesnika da mirno sjedi ili stoji. Ona se najčešće javlja u prvim nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se razviju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Akutna distonija može se javiti tijekom prvih nekoliko dana liječenja haloperidolom, ali prijavljen je i kasniji nastup, kao i nastup nakon povećanja doze. Simptomi distonije mogu uključivati (između ostaloga) tortikolis, grimase, trizmus, protruziju jezika i neuobičajene kretnje oka, uključujući okulogirnu krizu.

Veći rizik od pojave takvih reakcija postoji među muškarcima i u mlađim dobnim skupinama. Akutna distonija može zahtijevati prekid primjene lijeka.

Za liječenje ekstrapiramidnih simptoma mogu se po potrebi propisati antiparkinsonici antikolinergičkog tipa, ali se ne preporučuje rutinsko propisivanje tih lijekova kao preventivna mjera. Ako je potrebno istodobno liječenje antiparkinsonikom i ako se on izlučuje brže od haloperidola, njegova će se primjena možda morati nastaviti nakon prekida primjene lijeka Haldola depo kako bi se izbjegao nastup ili pogoršanje ekstrapiramidnih simptoma. Kada se istodobno s lijekom Haloperidol depo Krka primjenjuju antikolinergici, uključujući antiparkinsonike, mora se uzeti u obzir mogući porast intraokularnog tlaka.

#### Napadaji/konvulzije

Postoje izvješća da haloperidol može potaknuti napadaje. Preporučuje se oprez u bolesnika koji imaju epilepsiju ili neko stanje koje stvara predispoziciju za napadaje (npr. ustezanje od alkohola i oštećenje mozga).

#### Hepatobilijarni sustav

Budući da se haloperidol metabolizira u jetri, u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije preporučuju se prilagodba doze i oprez (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.). Prijavljeni su izolirani slučajevi poremećaja funkcije ili hepatitisa, najčešće kolestatskog (vidjeti dio 4.8.).

#### Endokrini sustav

Tiroksin može pridonijeti toksičnosti haloperidola. Antipsihotici se u bolesnika s hipertireozom smiju primjenjivati samo uz oprez i uvijek u kombinaciji s terapijom za postizanje eutiroidnog stanja.

Hormonski učinci antipsihotika uključuju hiperprolaktinemiju, koja može uzrokovati galaktoreju, ginekomastiju i oligomenoreju ili amenoreju (vidjeti dio 4.8.). Ispitivanja tkivnih kultura pokazuju da prolaktin možda stimulira stanični rast kod tumora dojke u ljudi. Iako u kliničkim i epidemiološkim ispitivanjima nije utvrđena jasna veza između primjene antipsihotika i tumora dojke u ljudi, preporučuje se oprez u bolesnika s relevantnom anamnezom. Haloperidol depo Krka se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s otprije postojećom hiperprolaktinemijom te u bolesnika koji bi mogli imati tumore ovisne o prolaktinu (vidjeti dio 5.3.).

Kod primjene haloperidola prijavljeni su hipoglikemija i sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (vidjeti dio 4.8.).

### Venska tromboembolija

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za VTE, prije i tijekom liječenja lijekom Haloperidol depo Krka treba utvrditi sve moguće faktore rizika za VTE i poduzeti preventivne mjere.

### Uvođenje liječenja

Bolesnike u kojih se razmatra liječenje lijekom Haloperidol depo Krka mora se najprije liječiti oralnim haloperidolom kako bi se smanjila mogućnost razvoja neočekivane štetne osjetljivosti na haloperidol.

### Bolesnici oboljeli od depresije

Preporučuje se da se Haloperidol depo Krka ne primjenjuje samostalno u bolesnika u kojih je depresija predominantna. Može se kombinirati s antidepressivima za liječenje stanja kod kojih su istodobno prisutne depresija i psihoza (vidjeti dio 4.5.).

### Spori metabolizatori CYP2D6

Haloperidol depo Krka je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika za koje se zna da su spori metabolizatori citokroma P450 (CYP) 2D6 i kojima je istodobno primijenjen CYP3A4 inhibitor.

### Pomoćne tvari u lijeku Haloperidol depo Krka

1 ml otopine Haloperidol depo Krka sadrži 15 mg benzilnog alkohola. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Lijekovi koji sadrže benzilni alkohol trebaju se koristiti s oprezom u bolesnika s bolestima jetre ili bubrega, te za vrijeme trudnoće i dojenja. Velike količine benzilnog alkohola mogu se nakupiti u organizmu bolesnika i mogu uzrokovati metaboličku acidozu. Haloperidol depo Krka sadrži sezamovo ulje. Rijetko može uzrokovati teške alergijske reakcije.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### Kardiovaskularni učinci

Haloperidol depo Krka je kontraindiciran u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.3.). Primjeri uključuju:

- antiaritmike razreda IA (npr. dizopiramid, kinidin)
- antiaritmike razreda III (npr. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- određene antidepressive (npr. citalopram, escitalopram)
- određene antibiotike (npr. azitromicin, klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromicin)
- druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimoziđ, ziprazidon)
- određene antimikotike (npr. pentamidin)
- određene antimalarike (npr. halofantrin)
- određene lijekove za poremećaje probavnog sustava (npr. dolazetron)
- određene lijekove koji se koriste za liječenje raka (npr. toremifen, vandetanib)
- neke druge lijekove (npr. bepridil, metadon).

Ovaj popis nije sveobuhvatan.

Preporučuje se oprez kada se Haloperidol depo Krka primjenjuje u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da uzrokuju neravnotežu elektrolita (vidjeti dio 4.4.).

### Lijekovi koji mogu povišiti plazmatske koncentracije haloperidola

Postoji nekoliko putova metabolizma haloperidola (vidjeti dio 5.2.). Glavni putovi su glukuronidacija i redukcija ketona. Sudjeluje i sustav enzima citokroma P450, osobito CYP3A4, a u manjoj mjeri i CYP2D6. Inhibicija tih metaboličkih putova nekim drugim lijekom ili smanjenje aktivnosti enzima CYP2D6 može povisiti koncentracije haloperidola. Učinak inhibicije CYP3A4 i smanjene aktivnosti enzima CYP2D6 mogao bi biti aditivan (vidjeti dio 5.2.). Prema ograničenim i ponekad oprečnim informacijama, mogući porast ~~plazmatskih~~ koncentracija haloperidola u plazmi pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP3A4 i/ili CYP2D6 može se kretati u rasponu od 20 do 40%, iako su u nekim slučajevima prijavljeni porasti i do 100%. Primjeri lijekova koji mogu povisiti koncentracije haloperidola u plazmi (na temelju kliničkog iskustva ili mehanizma u pozadini interakcija između lijekova) uključuju:

- inhibitore CYP3A4 – alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakvinavir, verapamil, vorikonazol
- inhibitore CYP2D6 – bupropion, klorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin, venlafaksin
- kombinirane inhibitore CYP3A4 i CYP2D6 – fluoksetin, ritonavir
- lijekove s nerazjašnjenim mehanizmom djelovanja – buspiron.

Ovaj popis nije sveobuhvatan.

Povišene plazmatske koncentracije haloperidola mogu povećati rizik od nuspojava, uključujući produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.4.). Produljenja QTc intervala opažena su kada se haloperidol primjenjivao zajedno s kombinacijom metaboličkih inhibitora ketokonazola (400 mg na dan) i paroksetina (20 mg na dan).

Preporučuje se nadzirati bolesnike koji uzimaju haloperidol istodobno s takvim lijekovima zbog mogućih znakova ili simptoma pojačanih ili produljenih farmakoloških učinaka haloperidola te prema potrebi smanjiti dozu lijeka Haloperidol depo Krka.

#### Lijekovi koji mogu sniziti plazmatske koncentracije haloperidola

Istodobna primjena haloperidola sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 može postupno sniziti plazmatske koncentracije haloperidola do te mjere da njegova djelotvornost može biti smanjena. Primjeri uključuju:

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

Ovaj popis nije sveobuhvatan.

Indukcija enzima može se primijetiti nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično je primjetna nakon približno 2 tjedna, a jednako se dugo može održati i nakon prekida primjene lijeka. Tijekom liječenja u kombinaciji s induktorima CYP3A4, preporučuje se nadzirati bolesnike i po potrebi povećati dozu lijeka Haloperidol depo Krka. Nakon prekida primjene induktora CYP3A4, koncentracija haloperidola može se postupno povećati pa će stoga možda biti potrebno smanjiti dozu lijeka Haloperidol depo Krka.

Poznato je da natrijev valproat inhibira glukuronidaciju, ali ne utječe na plazmatske koncentracije haloperidola.

#### Učinak haloperidola na druge lijekove

Haloperidol može pojačati depresiju SŽS-a izazvanu alkoholom ili lijekovima koji su depresori SŽS-a, uključujući hipnotike, sedative ili snažne analgetike. Pojačan učinak na SŽS prijavljen je i kod primjene u kombinaciji s metildopom.



Haloperidol može antagonizirati djelovanje adrenalina i drugih simpatomimetika (npr. stimulansa poput amfetamina) i poništiti antihipertenzivne učinke adrenergičkih blokatora poput gvanetidina.

Haloperidol može antagonizirati učinak levodope i drugih agonista dopamina.

Haloperidol je inhibitor CYP2D6. Haloperidol inhibira metabolizam tricikličkih antidepresiva (npr. imipramina, dezipramina) i tako povišuje plazmatske koncentracije tih lijekova.

#### Drugi oblici interakcija

U rijetkim su slučajevima tijekom istodobne primjene litija i haloperidola prijavljeni sljedeći simptomi: encefalopatija, ekstrapiramidni simptomi, tardivna diskinezija, neuroleptički maligni sindrom, akutni moždani sindrom i koma. Većina tih simptoma bila je reverzibilna. Ostaje nejasno predstavljaju li oni zaseban klinički entitet.

Ipak, ako se u bolesnika koji istodobno primaju litij i Haloperidol depo Krka pojave navedeni simptomi, liječenje se mora odmah prekinuti.

Prijavljen je antagonizam učinka antikoagulansa fenindiona.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Umjerena količina podataka o primjeni u trudnica (više od 400 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformacijsku ni fetalnu/neonatalnu toksičnost haloperidola. Međutim, prijavljeni su izolirani slučajevi prirođenih mana nakon izlaganja ploda haloperidolu u kombinaciji s drugim lijekovima. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Haloperidol depo Krka u trudnoći.

U novorođenčadi koja su u trećem tromjesečju trudnoće bila izložena antipsihoticima (uključujući haloperidol) postoji rizik da se nakon rođenja pojave nuspojave, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji mogu biti različite težine i trajanja. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaj hranjenja. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje novorođenčadi.

#### Dojenje

Haloperidol se izlučuje u majčino mlijeko. Male količine haloperidola pronađene su u plazmi i mokraći dojenčadi majki liječenih haloperidolom. Nema dovoljno podataka o učincima haloperidola u dojenčadi. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Haloperidol depo Krka.

#### Plodnost

Haloperidol povišuje razinu prolaktina. Hiperprolaktinemija može suprimirati GnRH u hipotalamusu i tako smanjiti lučenje gonadotropina iz hipofize. To može inhibirati reproduktivnu funkciju narušavanjem steroidogeneze u gonadama i u žena i u muškaraca (vidjeti dio 4.4.).

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Haloperidol depo Krka umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može doći do određenog stupnja sedacije ili smanjene budnosti, osobito kod primjene većih doza i na početku liječenja; alkohol može dodatno pojačati te učinke. Preporučuje se savjetovati bolesnicima da tijekom liječenja ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se ne utvrdi kako lijek djeluje na njih.



#### 4.8. Nuspojave

Sigurnost haloperidoldekanoata ocjenjivala se u 410 bolesnika koji su sudjelovali u 3 ispitivanja s usporednim lijekom (u jednom se haloperidoldekanoat uspoređivao s flufenazinom, a u druga 2 s oralnom formulacijom haloperidola), 9 otvorenih ispitivanja i 1 ispitivanju odgovora na dozu.

Prema objedinjenim podacima o sigurnosti iz tih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave bile su: ekstrapiramidni poremećaj (14%), tremor (8%), parkinsonizam (7%), mišićna ukočenost (6%) i somnolencija (5%).

Osim toga, sigurnost haloperidola ocjenjivala se i u 284 bolesnika liječena haloperidolom koja su sudjelovala u 3 placebom kontrolirana klinička ispitivanja te u 1295 bolesnika liječenih haloperidolom koji su sudjelovali u 16 dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja kontroliranih aktivnim usporednim lijekom.

U Tablici 3. navode se sljedeće nuspojave:

- nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima haloperidoldekanoata
- nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima haloperidola (s formulacijama koje nisu u obliku dekanoata) povezane s djelatnom tvari
- nuspojave haloperidoldekanoata i haloperidola prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost nuspojava određena je (ili procijenjena) na temelju kliničkih ili epidemioloških ispitivanja haloperidoldekanoata, a definira se kao:

Vrlo često:  $\geq 1/10$

Često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$

Manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$

Rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$

Vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane prema organskom sustavu i u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3. Nuspojave**

| Organski sustav                   | Nuspojava  |       |             |         |                                                                                      |
|-----------------------------------|------------|-------|-------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Učestalost |       |             |         |                                                                                      |
|                                   | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Nepoznato                                                                            |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava |            |       |             |         | pancitopenija<br>agranulocitoza,<br>trombocitopenija,<br>leukopenija<br>neutropenija |
| Poremećaji imunološkog sustava    |            |       |             |         | anafilaktička reakcija<br>preosjetljivost                                            |
| Endokrini poremećaji              |            |       |             |         | neodgovarajuće lučenje<br>antidiuretskog hormona<br>hiperprolaktinemija              |
| Poremećaji metabolizma i prehrane |            |       |             |         | hipoglikemija                                                                        |

| Organski sustav                                        | Nuspojava                 |                                                                                 |                                                                                                                                      |         |                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Učestalost                |                                                                                 |                                                                                                                                      |         |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                        | Vrlo često                | Često                                                                           | Manje često                                                                                                                          | Rijetko | Nepoznato                                                                                                                                                                                               |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                       |                           | depresija<br>nesanica                                                           |                                                                                                                                      |         | psihotični poremećaj<br>agitacija<br>stanje konfuzije<br>gubitak libida<br>smanjen libido<br>nemir                                                                                                      |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     | ekstrapiramidni poremećaj | akatzizija<br>parkinsonizam<br>hipomimija<br>tremor<br>somnolencija<br>sedacija | akinezija<br>diskinezija<br>distonija<br>fenomen „zupčaste ukočenosti“ (eng. <i>cogwheel rigidity</i> )<br>hipertonija<br>glavobolja |         | neuroleptički maligni sindrom<br>tardivna diskinezija<br>konvulzije<br>bradikinezija<br>hiperkinezija<br>hipokinezija<br>omaglica<br>nevoljne mišićne kontrakcije<br>motorička disfunkcija<br>nistagmus |
| <b>Poremećaji oka</b>                                  |                           |                                                                                 | okulogirna kriza<br>zamagljen vid<br>poremećaji vida                                                                                 |         |                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Srčani poremećaji</b>                               |                           |                                                                                 | tahikardija                                                                                                                          |         | ventrikularna fibrilacija<br><i>torsade de pointes</i><br>ventrikularna tahikardija<br>ekstrasistole                                                                                                    |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                            |                           |                                                                                 |                                                                                                                                      |         | hipotenzija<br>ortostatska hipotenzija                                                                                                                                                                  |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |                           |                                                                                 |                                                                                                                                      |         | edem larinksa<br>bronhospazam<br>laringospazam<br>dispneja                                                                                                                                              |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                    |                           | konstipacija<br>suha usta<br>hipersekrecija<br>sline                            |                                                                                                                                      |         | povraćanje<br>mučnina                                                                                                                                                                                   |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                         |                           |                                                                                 |                                                                                                                                      |         | akutno zatajenje jetre<br>hepatitis<br>kolestaza<br>žutica<br>odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije                                                                                            |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>               |                           |                                                                                 |                                                                                                                                      |         | angioedem,<br>eksfolijacijski dermatitis<br>leukocitoklastični vaskulitis<br>reakcija fotoosjetljivosti<br>urtikarija<br>pruritus<br>osip<br>hiperhidroza                                               |

| Organski sustav                                                   | Nuspojava  |                                |             |         |                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------|-------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Učestalost |                                |             |         |                                                                                                                                                                                          |
|                                                                   | Vrlo često | Često                          | Manje često | Rijetko | Nepoznato                                                                                                                                                                                |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>       |            | ukočenost mišića               |             |         | rabdomioliza<br>tortikolis<br>trizmus<br>mišićni spazmi<br>trzanje mišića<br>mišićno-koštana ukočenost                                                                                   |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>                     |            |                                |             |         | retencija mokraće                                                                                                                                                                        |
| <b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b> |            |                                |             |         | sindrom ustezanja lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6.)                                                                                                                              |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>                  |            | poremećaj spolne funkcije      |             |         | prijapizam<br>amenoreja<br>galaktoreja<br>dismenoreja<br>menoragija<br>erekcijska disfunkcija,<br>ginekomastija<br>poremećaj menstrualnog ciklusa<br>bol u dojkama<br>nelagoda u dojkama |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>              |            | reakcija na mjestu injiciranja |             |         | iznenadna smrt<br>edem lica,<br>edem,<br>hipertermija,<br>hipotermija<br>poremećaj hoda,<br>apsces na mjestu injiciranja                                                                 |
| <b>Pretrage</b>                                                   |            | porast tjelesne težine         |             |         | produljenje QT intervala na elektrokardiogramu<br>smanjenje tjelesne težine                                                                                                              |

Kod primjene haloperidola prijavljeni su produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, ventrikularne aritmije (ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija), *torsade de pointes* i iznenadna smrt.

#### Učinci skupine antipsihotika

Kod primjene antipsihotika prijavljen je srčani zastoj.

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući slučajeve plućne embolije i duboke venske tromboze. Učestalost nije poznata.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u**

#### **4.9. Predoziranje**

Iako je vjerojatnost predoziranja manja kod primjene parenteralnih nego kod primjene oralnih lijekova, sljedeće informacije temelje se na primjeni oralnog haloperidola, ali uzimaju u obzir i produljeno djelovanje lijeka Haloperidol depo Krka.

##### Simptomi i znakovi

Manifestacije predoziranja haloperidolom su prekomjerno izraženi poznati farmakološki učinci i nuspojave. Najizraženiji simptomi su teške ekstrapiramidne reakcije, hipotenzija i sedacija. Ekstrapiramidna reakcija manifestira se mišićnom ukočenošću i generaliziranim ili lokaliziranim tremorom. Moguća je i hipertenzija (češće nego hipotenzija).

U iznimnim slučajevima bolesnik može pasti u komu praćenu depresijom disanja i hipotenzijom, koje mogu biti dovoljno teške izazovu stanje nalik na šok. Mora se uzeti u obzir rizik od ventrikularnih aritmija, koje mogu biti povezane s produljenjem QTc intervala.

##### Liječenje

Ne postoji specifičan protulijek. Liječenje je potpuno. Ne preporučuje se dijaliza za liječenje predoziranja jer se njome uklanjaju samo vrlo male količine haloperidola (vidjeti dio 5.2.).

U bolesnika u komi mora se osigurati prohodnost dišnih putova uporabom orofaringealnog ili endotrahealnog tubusa. Depresija disanja može zahtijevati mehaničku ventilaciju.

Preporučuje se praćenje EKG-a i vitalnih znakova sve dok se EKG ne normalizira. Preporučuje se liječenje teških aritmija odgovarajućim antiaritmičkim mjerama.

Hipotenzija i cirkulatorni kolaps mogu se neutralizirati primjenom intravenskih tekućina, plazme ili koncentriranog albumina i vazopresora, poput dopamina ili noradrenalina. Ne smije se primijeniti adrenalin jer može izazvati izraženu hipotenziju u prisutnosti haloperidola.

U slučaju teških ekstrapiramidnih reakcija preporučuje se primijeniti antiparkinsonik i nastaviti s njegovom primjenom nekoliko tjedana. Primjena antiparkinsonika mora se prekidati vrlo oprezno jer se pritom mogu pojaviti ekstrapiramidni simptomi.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici; antipsihotici; derivati butirofenona; ATK oznaka: N05AD01.

##### Mehanizam djelovanja

Haloperidoldekanoat je ester haloperidola i dekanoatne kiseline, što ga čini depo antipsihotikom iz skupine butirofenona. Nakon intramuskularne injekcije, haloperidoldekanoat se postupno oslobađa iz mišićnog tkiva i polako hidrolizira u slobodni haloperidol, koji zatim ulazi u sistemsku cirkulaciju.

Haloperidol je snažan antagonist dopaminskih receptora tipa 2 u SŽS-u, koji u preporučenim dozama ostvaruje nisku alfa-1 antiadrenergičku aktivnost, ali nema antihistaminergičku ni antikolinergičku aktivnost.

### Farmakodinamički učinci

Supresija deluzija i halucinacija kod primjene haloperidola izravna je posljedica njegova blokiranja dopaminergičke signalizacije u mezolimbickom putu. Blokada dopamina u SŽS-u utječe na bazalne ganglije (nigrostrijatalne putove). Haloperidol izaziva učinkovitu psihomotoričku sedaciju, što objašnjava povoljan učinak na maniju i druge agitacijske sindrome.

Djelovanje na bazalne ganglije vjerojatno je u podlozi neželjenih ekstrapiramidnih motoričkih učinaka (distonije, akatizije i parkinsonizma).

Antidopaminergički učinci haloperidola na laktotrope u prednjem režnju hipofize objašnjavaju hiperprolaktinemiju izazvanu inhibicijom dopaminom posredovane toničke inhibicije lučenja prolaktina.

### Klinička ispitivanja

Izvešća iz kliničkih ispitivanja pokazuju da su bolesnici prije prelaska na haloperidoldekanoat uglavnom bili liječeni haloperidolom primijenjenim peroralno. U nekim su slučajevima bolesnici prethodno bili peroralno liječeni nekim drugim antipsihotikom.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Primjena haloperidoldekanoata u obliku depo intramuskularne injekcije dovodi do polaganog i postupnog oslobađanja slobodnog haloperidola. Plazmatske koncentracije postupno se povećavaju i obično dosežu vršnu vrijednost unutar 3 – 9 dana nakon injekcije.

Stanje dinamičke ravnoteže u bolesnika koji primaju mjesečne injekcije postiže se unutar razdoblja od 2 do 4 mjeseca.

### Distribucija

Srednja vrijednost vezivanja haloperidola za proteine u plazmi odraslih osoba iznosi približno 88 - 92%. Primijećena je visoka interindividualna varijabilnost vezivanja za proteine u plazmi. Haloperidol se brzo raspodjeljuje u različita tkiva i organe, na što ukazuje velik volumen distribucije (srednja vrijednost nakon intravenske primjene: 8 – 21 l/kg). Haloperidol lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Također prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčino mlijeko.

### Biotransformacija

Haloperidol se opsežno metabolizira u jetri. Glavni putovi metabolizma haloperidola u ljudi uključuju glukuronidaciju, redukciju ketona, oksidacijsku N-dealkilaciju i nastanak piridinskih metabolita. Smatra se da metaboliti haloperidola ne pridonose značajno njegovoj aktivnosti; međutim, redukcijski put čini približno 23% biotransformacije, a ne može se potpuno isključiti povratna pretvorba reduciranog metabolita haloperidola u haloperidol. U metabolizmu haloperidola sudjeluju enzimi citokroma P450 CYP3A4 i CYP2D6. Inhibicija ili indukcija CYP3A4 te inhibicija CYP2D6 mogu utjecati na metabolizam haloperidola. Smanjenje aktivnosti enzima CYP2D6 može povisiti koncentracije haloperidola.

### Eliminacija

Prosječno terminalno poluvrijeme eliminacije haloperidola nakon intramuskularne injekcije haloperidoldekanoata iznosi 3 tjedna. To je dulje nego kod primjene formulacija koje nisu u obliku dekanoata, a čije prosječno terminalno poluvrijeme eliminacije iznosi 24 sata nakon peroralne primjene odnosno 21 sat nakon intramuskularne primjene.

Prividni klirens haloperidola nakon ekstravaskularne primjene kreće se u rasponu od 0,9 do 1,5 l/h/kg, a smanjen je u osoba koje su spori metabolizatori CYP2D6. Smanjena aktivnost enzima CYP2D6 može povisiti koncentracije haloperidola. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u bolesnika sa shizofrenijom, procijenjena interindividualna varijabilnost (koeficijent varijacije, %) klirensa haloperidola iznosila je 44%. Nakon intravenske primjene haloperidola, 21% doze izlučilo se fecesom, a 33% mokraćom. Manje od 3% doze izlučilo se mokraćom u neizmijenjenom obliku.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika haloperidola nakon intramuskularne injekcije haloperidoldekanoata povezana je s dozom. Odnos između doze i plazmatske razine haloperidola kod primjene doza manjih od 450 mg približno je linearan.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Plazmatske koncentracije haloperidola u starijih bolesnika bile su više nego u mlađih odraslih osoba koje su primile istu dozu. Rezultati malih kliničkih ispitivanja ukazuju na manji klirens i dulje poluvrijeme eliminacije haloperidola u starijih bolesnika. Ti su rezultati unutar raspona opažene varijabilnosti farmakokinetike haloperidola. Preporučuje se prilagoditi dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

##### Oštećenje bubrežne funkcije

Nije se ocjenjivao utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Približno jedna trećina doze haloperidola izlučuje se mokraćom, uglavnom u obliku metabolita. Manje od 3% primijenjenog haloperidola izlučuje se mokraćom u neizmijenjenom obliku. Smatra se da metaboliti haloperidola ne pridonose značajno njegovoj aktivnosti, ali se ne može potpuno isključiti povratna pretvorba reduciranog metabolita haloperidola u haloperidol. Iako se ne očekuje da će oštećenje bubrežne funkcije utjecati na eliminaciju haloperidola u klinički značajnoj mjeri, preporučuje se oprez u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, osobito onih s teškim oštećenjem, zbog dugog poluvijeka haloperidola i njegova reduciranog metabolita te mogućnosti akumulacije (vidjeti dio 4.2.).

Zbog velikog volumena distribucije haloperidola i visokog stupnja vezivanja za proteine, dijalizom se mogu ukloniti samo vrlo male količine.

##### Oštećenje jetrene funkcije

Nije se ocjenjivao utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku haloperidola. Međutim, oštećenje jetrene funkcije moglo bi značajno utjecati na farmakokinetiku haloperidola jer se on opsežno metabolizira u jetri. Stoga se u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije preporučuju prilagodba doze i oprez (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

##### Terapijske koncentracije

Prema objavljenim podacima iz većeg broja kliničkih ispitivanja, terapijski se odgovor u većine bolesnika s akutnom ili kroničnom shizofrenijom postiže pri plazmatskim koncentracijama od 1 do 10 ng/ml. Određenoj će podskupini bolesnika možda biti potrebne više koncentracije zbog visoke interindividualne varijabilnosti farmakokinetike haloperidola.

U bolesnika s prvom epizodom shizofrenije liječenih kratkodjelujućim formulacijama haloperidola, terapijski se odgovor može postići već pri koncentracijama od 0,6 do 3,2 ng/ml, što je procijenjeno na temelju mjerenja zauzetosti receptora D<sub>2</sub>, pod pretpostavkom da je stopa zauzetosti receptora D<sub>2</sub> od 60

– 80% najprikladnija za postizanje terapijskog odgovora i ograničavanje ekstrapiramidnih simptoma. U prosjeku se koncentracije unutar tog raspona mogu postići dozama od 1 do 4 mg na dan.

Zbog visoke interindividualne varijabilnosti farmakokinetike haloperidola te odnosa između koncentracija haloperidola i njegova učinka, preporučuje se prilagoditi individualnu dozu haloperidoldekanoata prema bolesnikovu odgovoru. Pritom se mora uzeti u obzir vrijeme nakon promjene doze potrebno za postizanje novih plazmatskih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže i dodatno vrijeme potrebno za postizanje terapijskog odgovora. U pojedinačnim se slučajevima može razmotriti mjerenje koncentracija haloperidola u krvi.

#### Kardiovaskularni učinci

Rizik od produljenja QTc intervala povećava se s povećanjem doze i plazmatskih koncentracija haloperidola.

#### Ekstrapiramidni simptomi

Ekstrapiramidni simptomi mogu nastupiti unutar terapijskog raspona, ali je njihova učestalost obično veća kod primjene doza koje dovode do koncentracija viših od terapijskih.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja lokalne podnošljivosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. U glodavaca je primjena haloperidola dovela do smanjenja plodnosti, ograničene teratogenosti te embriotoksičnih učinaka.

U ispitivanju kancerogenosti haloperidola primijećena su u ženki miševa povećanja adenoma hipofize i karcinoma mliječnih žlijezda ovisnih o dozi. Uzroci tih tumora mogli bi biti dugotrajan antagonizam dopaminskih D<sub>2</sub>-receptora i hiperprolaktinemija. Nije poznat značaj nalaza tih tumora u glodavaca za rizik u ljudi.

U nekoliko objavljenih ispitivanja *in vitro* pokazalo se da haloperidol blokira srčani hERG kanal. U nizu ispitivanja *in vivo*, intravenska primjena haloperidola u nekih životinjskih modela uzrokovala je značajno produljenje QTc intervala pri dozama od približno 0,3 mg/kg, koje su dovele do maksimalnih plazmatskih razina (C<sub>max</sub>) najmanje 7 – 14 puta viših od terapijskih plazmatskih koncentracija od 1 – 10 ng/ml koje su se pokazale djelotvornima kod većine bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Te intravenske doze koje su produljile QTc interval nisu uzrokovale aritmije. U nekim su ispitivanjima na životinjama veće intravenske doze haloperidola, od 1 mg/kg ili više, uzrokovale produljenje QTc intervala i/ili ventrikularne aritmije pri maksimalnim plazmatskim razinama (C<sub>max</sub>) najmanje 38 – 137 puta višima od terapijskih plazmatskih koncentracija koje su se pokazale djelotvornima kod većine bolesnika u kliničkim ispitivanjima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Benzilni alkohol  
Sezamovo ulje

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Haloperidol depo Krka otopina za injekciju s produljenim oslobađanjem nije kompatibilna s drugim otopinama za injekcije te se ne smije miješati s drugim otopinama za injiciranje.



### 6.3. Rok valjanosti

5 godina

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

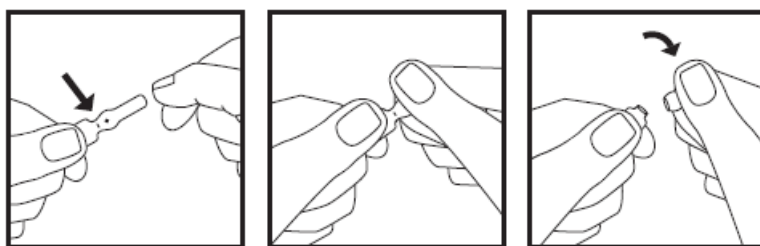
Ampula: 5 ampula (u zaštitnom plastičnom spremniku) sa po 1 ml otopine za injekciju, u kutiji.

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Prije nego što upotrijebite ampulu, kratko je protrljajte između dlanova biste ugrijali lijek.
- Držite ampulu između palca i kažiprsta, tako da vrh ampule ostane slobodan.
- Drugom rukom uhvatite vrh ampule tako da kažiprst položite uz vrat ampule, a palac na obojenu točku.
- Držeći palac na toj točki, naglo prelomite vrh ampule držeći drugi dio ampule čvrsto u ruci.



da



Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-978671231

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travnja 2016.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. rujna 2021.