

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГАЛОПЕРИДОЛ-РІХТЕР
(HALOPERIDOL-RICHTER)

Склад:

діюча речовина: галоперидол;

1 мл розчину містить галоперидолу 5 мг;

допоміжні речовини: кислота молочна, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або злегка жовтуватий прозорий розчин практично вільний від часток. Інтенсивність розчину не має перевищувати інтенсивність еталону Y₇.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Похідні бутирофенону.

Код АТХ N05A D01.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Галоперидол є антипсихотичним препаратом, що належить до групи похідних бутирофенону. Він є потужним антагоністом центральних рецепторів дофаміну 2 типу, в рекомендованих дозах також проявляє низьку альфа1-адреноблокуючу активність, не володіє антигістамінною або антихолінергічною активністю.

Фармакодинамічні ефекти

Галоперидол пригнічує марення і галюцинації в результаті блокади дофамінергічних сигнальних шляхів в мезолімбічних структурах головного мозку. Центральний ефект блокування дофаміну проявляється в базальних гангліях (нігростріарних волокнах). Галоперидол ефективно усуває психомоторне збудження, чим пояснюється його сприятлива дія при маніях та інших синдромах, що супроводжуються збудженням.

Вплив на базальні ядра, ймовірно, лежить в основі небажаних екстрапірамідних рухових

порушень (дистонія, акатизія і паркінсонізм).

Антидофамінергічна дія галоперидолу на лактотрофні клітини передньої долі гіпофіза обумовлює гіперпролактинемію внаслідок інгібування дофамінопосередкованого тонічного гальмування секреції пролактину.

Крім того, антидопамінергічний ефект на хеморецептори тригерної зони пояснює ефективність препарату щодо нудоти і блювання.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після внутрішньом'язового введення галоперидол повністю всмоктується. Максимальна концентрація галоперидолу в плазмі досягається протягом 20–40 хвилин.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові у дорослих становить в середньому від 88 до 92 %. Ступінь зв'язування з білками плазми крові характеризується високою міжіндивідуальною мінливістю. Галоперидол швидко розподіляється по різних тканинах і органах, про що свідчить великий об'єм розподілу (в середньому від 8 до 21 л/кг після внутрішньовенного введення). Галоперидол легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Він також проникає через плаценту і виділяється з грудним молоком.

Біотрансформація

Галоперидол піддається активному метаболізму в печінці. Основними шляхами метаболізму галоперидолу в організмі людини є глюкуронідація, відновлення до кетонів, окисне N-деалкілювання і утворення похідних піридинію. Вважається, що метаболіти галоперидолу не мають істотного впливу на його активність; однак близько 23 % препарату біотрансформується шляхом відновлення, і зворотний перехід відновленого метаболіту в початкову сполуку повністю виключити не можна. В метаболізмі галоперидолу беруть участь ізоферменти цитохрому P450 CYP3A4 і CYP2D6. Інгібування або індукція ізоферменту CYP3A4 або інгібування ізоферменту CYP2D6 може вплинути на метаболізм галоперидолу. Зниження активності ізоферменту CYP2D6 може призвести до підвищення концентрації галоперидолу.

Елімінація

Після внутрішньом'язового введення кінцевий період напіввиведення галоперидолу становить в середньому 21 годину (діапазон від 13 до 36 годин).

Уявний кліренс галоперидолу після позасудинного введення коливається від 0,9 до 1,5 л/год/кг і є зниженим у повільних метаболізаторів ізоферменту CYP2D6. Зниження активності ізоферменту CYP2D6 може призвести до підвищення концентрації галоперидолу. Міжіндивідуальна варіабельність (коефіцієнт варіації, %) кліренсу галоперидолу у пацієнтів із шизофренією в популяційному фармакокінетичному аналізі становила 44 %. Після внутрішньовенного введення галоперидолу 21% дози виводиться через кишечник, а 33% – нирками. Менше 3 % дози препарату виводиться нирками в незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність

Існує лінійна залежність між дозою галоперидолу і концентрацією в плазмі крові у дорослих.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Концентрація галоперидолу в плазмі крові у пацієнтів літнього віку були вищою, ніж у більш молодих пацієнтів при введенні такої ж дози. Результати невеликих клінічних досліджень вказують на знижений кліренс і більш тривалий період напіввиведення галоперидолу у пацієнтів літнього віку. Результати потрапляють в діапазон спостережуваних коливань фармакокінетичних показників галоперидолу. При застосуванні пацієнтам літнього віку рекомендується корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

Пацієнти з нирковою недостатністю

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику галоперидолу не вивчався. Близько третини введеної дози галоперидолу виділяється із сечею, головним чином у вигляді метаболітів. Менше 3 % введеної дози галоперидолу виводиться нирками в незміненому вигляді. Вважається, що метаболіти галоперидолу не роблять істотного внеску в його активність, хоча зворотний перехід відновленого метаболіту галоперидолу в початкову сполуку повністю виключити не можна. Незважаючи на те, що порушення функції нирок не повинно клінічно значуще впливати на виведення галоперидолу, рекомендується дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю, особливо у разі вираженої ниркової недостатності, в зв'язку з тривалим періодом напіввиведення галоперидолу і його відновленого метаболіту та можливістю накопичення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Зважаючи на великий об'єм розподілу галоперидолу і високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, за допомогою діалізу можна видалити вкрай незначну кількість препарату.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику галоперидолу не вивчався. Проте печінкова недостатність може мати істотний вплив на фармакокінетику галоперидолу, оскільки він активно метаболізується в печінці. Отже, рекомендується зниження дози і дотримання запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів з печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Фармакокінетична/фармакодинамічна залежність

Терапевтичні концентрації

З огляду на опубліковані дані численних клінічних досліджень, терапевтичний ефект у більшості пацієнтів з гострою або хронічною формами шизофренії досягається при концентраціях препарату в плазмі крові від 1 до 10 нг/мл. Деяким пацієнтам можуть бути потрібні вищі концентрації внаслідок високої міжіндивідуальної мінливості фармакокінетичних показників галоперидолу.

У пацієнтів з першим нападом шизофренії терапевтична відповідь може бути досягнута при концентраціях від 0,6 до 3,2 нг/мл, за оцінкою на основі вимірювань зайнятості D₂ рецепторів і припускаючи, що зайнятість D₂ рецепторів від 60 до 80 % найкраще забезпечує досягнення терапевтичної відповіді і обмеження екстрапірамідних симптомів. В середньому концентрації в даному діапазоні можна досягти при добових дозах від 1 до 4 мг.

У зв'язку з високою міжіндивідуальною мінливістю фармакокінетичних показників галоперидолу і залежністю ефекту від концентрації рекомендується підбирати індивідуальну

дозу галоперидолу на основі реакції пацієнта на лікування з урахуванням того, що для досягнення половини максимальної відповіді на лікування потрібно 5 днів. В окремих випадках може бути доцільним визначення концентрації галоперидолу в крові.

Вплив на серцево-судинну систему

Ризик подовження інтервалу QTc зростає зі збільшенням дози і концентрації галоперидолу в плазмі крові.

Екстрапірамідна симптоматика

Екстрапірамідні симптоми можуть розвинутиися при застосуванні препарату в терапевтичному діапазоні доз, хоча їх частота, як правило, зростає при застосуванні в дозах, що перевищують терапевтичні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі:

- швидке купірування тяжкого гострого психомоторного збудження, пов'язаного з психотичним розладом або маніакальними епізодами біполярного розладу I типу, у разі неефективності пероральної терапії;
- невідкладна терапія делірію у разі неефективності нефармакологічних методів;
- лікування хореї Генттінгтона легкого та помірного ступеня тяжкості, коли інші лікарські засоби неефективні або погано переносяться, а пероральна терапія не підходить;
- профілактика післяопераційної нудоти і блювання у пацієнтів з помірним і високим ризиком, як монотерапія або у складі комбінованої терапії, коли інші лікарські засоби неефективні або погано переносяться;
- комбінована терапія післяопераційної нудоти і блювання, коли інші лікарські засоби неефективні або погано переносяться.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Кома.

Пригнічення центральної нервової системи (ЦНС).

Хвороба Паркінсона.

Деменція з тільцями Леві.

Прогресуючий супрануклеарний параліч.

Подовження інтервалу QTc в анамнезі або вроджений синдром подовженого інтервалу QT.

Нещодавно перенесений гострий інфаркт міокарда.

Декомпенсована серцева недостатність.

Шлуночкова аритмія або поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует» в анамнезі.

Некомпенсована гіпокаліємія.

Одночасне застосування лікарського засобу, який спричиняє подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводилися тільки за участю дорослих.

Вплив на серцево-судинну систему

Галоперидол-Ріхтер не можна застосовувати в поєднанні з лікарськими засобами, що спричиняють подовження інтервалу QTc (див. розділ «Протипоказання»).

До таких препаратів належать:

- антиаритмічні препарати класу 1A (наприклад дизопірамід, хінідин);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, дофетилід, дронадерон, ібутилід, соталол);
- деякі антидепресанти (наприклад циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (наприклад азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин, телітроміцин);
- інші антипсихотичні препарати (наприклад похідні фенотіазину, сертиндол, пімозид, зипразидон);
- деякі протигрибкові препарати (наприклад пентамідин);
- деякі протималярійні препарати (наприклад галофантрин);
- деякі препарати, що впливають на шлунково-кишковий тракт (наприклад доласетрон);
- деякі лікарські засоби для лікування раку (наприклад тореміфен, вандетаніб);
- деякі інші лікарські засоби (наприклад бепридил, метадон).

Даний перелік не є вичерпним.

Рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні препарату Галоперидол-Ріхтер в комбінації з лікарськими засобами, що спричиняють порушення електролітного балансу (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які можуть підвищити концентрацію галоперидолу в плазмі крові

Метаболізм галоперидолу здійснюється декількома шляхами (див. розділ «Фармакокінетика»). Основний шлях – глюкуронізація і відновлення до кетонів. Також в метаболізмі бере участь система ферментів цитохрому P450, особливо CYP3A4 і в меншій мірі – CYP2D6. Пригнічення цих шляхів метаболізму іншим лікарським засобом або зниження активності ізоферменту 2D6 може призвести до підвищення концентрації галоперидолу. Можливий адитивний ефект пригнічення активності ізоферменту CYP3A4 і зниження активності ізоферменту CYP2D6 (див. розділ «Фармакокінетика»). З огляду на обмежену, а іноді і суперечливу інформацію, потенційне підвищення концентрації галоперидолу в плазмі крові при одночасному прийомі інгібітора ізоферменту CYP3A4 і/або CYP2D6 може досягати від 20 до 40 %, хоча в деяких випадках зареєстровано підвищення до 100 %. Прикладами лікарських засобів, які можуть призвести до підвищення концентрації галоперидолу в плазмі крові (на основі клінічного досвіду або механізмів міжлікарських взаємодій), є:

- інгібітори ізоферменту CYP3A4: алпразолам, флувоксамін, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, саквінавір, верапаміл, вориконазол;
- інгібітори ізоферменту CYP2D6: бупропіон, хлорпромазин, дулоксетин, пароксетин, прометазин, сертралін, венлафаксин;
- комбіновані інгібітори ізоферментів CYP3A4 і CYP2D6: флуоксетин, ритонавір;
- з невстановленим механізмом: буспірон.

Даний перелік не є вичерпним.

Підвищення концентрації галоперидолу в плазмі крові може збільшити ризик небажаних явищ, у тому числі подовження інтервалу QTc (див. розділ «Протипоказання»). Подовження інтервалу QTc спостерігалось при застосуванні галоперидолу в комбінації з інгібіторами метаболізму кетоконазолом (400 мг/добу) і пароксетином (20 мг/добу).

Пацієнтам, які приймають галоперидол в поєднанні з такими лікарськими засобами, рекомендується проводити моніторинг симптомів посилення або подовження фармакологічної дії галоперидолу, а дозу препарату Галоперидол-Ріхтер у разі необхідності слід знизити.

Лікарські засоби, які можуть знизити концентрацію галоперидолу в плазмі крові

Одночасне застосування галоперидолу з потужними індукторами ізоферменту CYP3A4 може призвести до поступового зниження концентрації галоперидолу в плазмі крові до рівня, коли ефективність його також знизиться. Прикладами таких препаратів є:

- карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*).

Перелік не є вичерпним.

Індукція ферментів може спостерігатися вже після кількох днів прийому препарату. Максимальна індукція ферментів, як правило, спостерігається приблизно через 2 тижні і може зберігатися деякий час після відміни терапії лікарським засобом. При одночасному застосуванні індукторів ізоферменту CYP3A4 рекомендується спостерігати за станом пацієнта, а дозу препарату Галоперидол-Ріхтер у разі необхідності слід збільшити. Після відміни індуктора ізоферменту CYP3A4 концентрація галоперидолу може поступово зрости, отже, може

виникнути необхідність знизити дозу препарату Галоперидол-Ріхтер.

Відомо, що натрію вальпроат пригнічує глюкуронізацію, але не впливає на концентрацію галоперидолу в плазмі крові.

Вплив галоперидолу на інші лікарські засоби

Галоперидол може посилювати дію засобів, що пригнічують ЦНС, в тому числі алкоголю, снодійних, седативних препаратів і потужних анальгетиків. Також відзначалося посилення дії на ЦНС при комбінації з метилдопою.

Галоперидол послаблює дію адреналіну та інших симпатоміметичних лікарських засобів (наприклад стимуляторів, таких як амфетаміни) і призводить до зміни антигіпертензивної дії блокаторів, таких як гуанетидин.

Галоперидол може послаблювати дію леводопи та інших агоністів дофаміну.

Галоперидол є інгібітором ізоферменту 2D6. Галоперидол гальмує метаболізм трициклічних антидепресантів (наприклад іміпраміну, дезипраміну), сприяючи підвищенню їх концентрації в плазмі крові.

Інші форми взаємодії

У рідкісних випадках при одночасному застосуванні солей літію і галоперидолу спостерігалися такі розлади: енцефалопатія, екстрапірамідні симптоми, пізня дискінезія, злоякісний нейрорептичний синдром, гострий мозковий синдром і кома. Більшість цих явищ оборотні. Чи є вони проявом певної нозологічної форми, не з'ясовано.

Проте при появі подібних розладів у пацієнтів, які приймають одночасно солі літію і галоперидол, застосування препаратів необхідно негайно припинити.

Виявлено антагонізм галоперидолу до антикоагулянту феніндіону.

Особливості застосування.

Підвищення смертності у пацієнтів літнього віку з деменцією

У пацієнтів із психічним розладами, які приймають антипсихотичні препарати, в тому числі галоперидол, зареєстровано поодинокі випадки раптової смерті (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів літнього віку із психозом на фоні деменції, які одержують антипсихотичні препарати, спостерігається підвищений ризик летального наслідку. Аналіз досліджень (модальна тривалість 10 тижнів), в основному, за участю пацієнтів, які приймали атипичні антипсихотичні препарати, виявив, що ризик летального наслідку у пацієнтів, які отримували лікування, в 1,6–1,7 раза перевищує такий у пацієнтів, які приймали плацебо. В ході 10-тижневого контрольованого дослідження частота летальних випадків у пацієнтів, які отримували лікування, становила близько 4,5 %, а в групі плацебо – близько 2,6 %. Хоча причини смерті були різними, більшість летальних випадків являли собою серцево-судинні (наприклад, серцева недостатність, раптова смерть) або інфекційні (наприклад, пневмонія). Спостережні дослідження дають підстави вважати, що застосування галоперидолу пацієнтам літнього віку також пов'язане з підвищеною смертністю. Цей зв'язок може бути більш

виражений при застосуванні галоперидолу, ніж при прийомі атипичних антипсихотичних препаратів; найвиразніше проявляється в перші 30 днів після початку лікування і зберігається не менше 6 місяців. Якою мірою це залежить від застосовуваного лікарського засобу, а якою – від характеристик пацієнта, ще не з'ясовано.

Галоперидол-Ріхтер, розчин для ін'єкцій, не призначений для лікування порушень поведінки, пов'язаних з деменцією.

Дія на серцево-судинну систему

При застосуванні галоперидолу, крім рідкісних повідомлень про раптову смерть, було зареєстровано поодинокі випадки подовження інтервалу QT і/або шлуночкової аритмії. (див. розділи «Протипоказання» і «Побічні реакції»). Ризик зазначених розладів зростає при застосуванні високих доз препарату, у разі досягнення високих концентрацій препарату в плазмі крові, у пацієнтів, схильних до таких розладів, або при парентеральному застосуванні, особливо при внутрішньовенному введенні.

Галоперидол-Ріхтер, розчин для ін'єкцій, призначений тільки для внутрішньом'язового введення. Проте при введенні галоперидолу внутрішньовенно необхідний постійний контроль ЕКГ для виявлення подовження інтервалу QTc і шлуночкових аритмій.

Рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні пацієнтам з брадикардією, захворюваннями серця, подовженням інтервалу QTc в сімейному анамнезі або зі зловживанням алкоголем у великих дозах в анамнезі. Також обережність необхідна при лікуванні пацієнтів з потенційно високими концентраціями препарату в плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»: Повільні метаболізатори ізоферменту CYP2D6»).

До початку лікування рекомендується зробити вихідну ЕКГ. У ході лікування слід оцінити необхідність контролю ЕКГ з метою виявлення подовження інтервалу QTc і шлуночкових аритмій у всіх пацієнтів. Постійний контроль ЕКГ необхідний при повторному внутрішньом'язовому введенні препарату. У пацієнтів, яким Галоперидол-Ріхтер, розчин для ін'єкцій, був призначений для профілактики або лікування післяопераційної нудоти і блювання, постійний контроль ЕКГ рекомендується проводити протягом 6 годин після ін'єкції.

Під час терапії дозу потрібно зменшити у разі подовженого інтервалу QTc. Галоперидол слід негайно відмінити, якщо інтервал QTc перевищує 500 мс.

Порушення електролітного балансу, такі як гіпокаліємія і гіпомagneмія, підвищують ризик розвитку шлуночкових аритмій і повинні бути відкориговані до початку лікування галоперидолом. Тому рекомендується попередній і періодичний контроль концентрацій електролітів.

Також були зареєстровані тахікардія і артеріальна гіпотензія (в тому числі ортостатична гіпотензія) (див. розділ «Побічні реакції»). При призначенні галоперидолу пацієнтам з артеріальною гіпотензією або ортостатичною гіпотензією рекомендується дотримуватися обережності.

Цереброваскулярні події

У рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях при застосуванні деяких атипичних антипсихотичних препаратів у пацієнтів з деменцією спостерігалось підвищення ризику виникнення цереброваскулярних побічних ефектів приблизно в 3 рази. У наглядових дослідженнях, в яких порівнювалася частота інсульту у пацієнтів літнього віку, які отримували

будь-який антипсихотичний препарат, і у пацієнтів, які не приймали такі лікарські засоби, виявлено підвищену частоту інсульту в першій групі пацієнтів. Ця частота може бути вищою при застосуванні всіх бутирофенонів, включаючи галоперидол. Механізм підвищення ризику невідомий. Не можна виключити підвищення ризику у інших пацієнтів. Галоперидол-Ріхтер слід застосовувати з обережністю пацієнтам з фактором ризику розвитку інсульту.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

Застосування галоперидолу асоціюється з розвитком злоякісного нейролептичного синдрому – рідкісної реакції по типу ідіосинкразії, яка характеризується гіпертермією, генералізованою ригідністю м'язів, вегетативною лабільністю, порушенням свідомості та підвищенням активності креатинфосфокінази в сироватці крові. Ранньою ознакою даного синдрому часто є гіпертермія. З появою цих симптомів слід негайно перервати лікування антипсихотичними препаратами і в умовах ретельного нагляду розпочати відповідну підтримуючу терапію.

Пізня дискінезія

Пізня дискінезія може виникати у деяких пацієнтів при тривалому застосуванні або відміні лікарського засобу. Синдром головним чином характеризується мимовільними ритмічними рухами язика, обличчя, рота або щелепи. Ці ознаки в деяких хворих наявні постійно. Синдром може маскуватися, коли поновлюють курс терапії, підвищують дозу або призначають інший антипсихотичний препарат. При появі симптомів пізньої дискінезії необхідно розглянути можливість скасування всіх антипсихотичних препаратів, включаючи Галоперидол-Ріхтер.

Екстрапірамідні симптоми

Можуть спостерігатися екстрапірамідні симптоми, наприклад тремор, ригідність, гіперсалівація, брадикінезія, акатизія і гостра дистонія.

Застосування галоперидолу асоціюється з розвитком акатизії, яка характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним занепокоєнням і потребою весь час бути в русі та часто супроводжується неможливістю сидіти або стояти спокійно. Найбільш вірогідним є розвиток акатизії протягом перших кількох тижнів лікування. Для пацієнтів з такими симптомами підвищення дози може бути шкідливим.

Гостра дистонія може виникнути протягом перших кількох днів лікування препаратом Галоперидол-Ріхтер, але також повідомлялося про більш пізній її початок або розвиток після підвищення дози. Симптомами дистонії можуть бути, але не обмежуються ними: кривошия, кривляння, спазм жувальної мускулатури (тризм), випинання язика і незвичайні рухи очей, включаючи окулогірний криз. У пацієнтів чоловічої статі і осіб більш молодого віку ризик розвитку таких реакцій вищий. Розвиток гострої дистонії може вимагати припинення застосування лікарського засобу.

При необхідності купірування екстрапірамідних симптомів можна застосовувати антипаркінсонічні препарати антихолінергічної дії, проте їх призначення в звичайній практиці як профілактичний захід не рекомендується. Якщо потрібне одночасне лікування антипаркінсонічним препаратом, можливо, для такої терапії доведеться відмінити Галоперидол-Ріхтер, якщо призначений препарат виводиться швидше, ніж галоперидол, щоб уникнути розвитку або загострення екстрапірамідних симптомів. При одночасному застосуванні антихолінергічних, в тому числі антипаркінсонічних засобів, з препаратом Галоперидол-Ріхтер необхідно пам'ятати про можливість підвищення внутрішньоочного тиску.

Напади/судоми

Повідомлялося, що застосування галоперидолу може викликати судоми.

Лікування хворих на епілепсію або хворих, з підвищеною схильністю до судомних станів (наприклад синдром відміни при алкоголізмі чи церебральні порушення) потребує обережності.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів

Оскільки галоперидол метаболізується в печінці, рекомендується зниження дози і дотримання запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів з печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»). Повідомлялося про окремі випадки порушення функції печінки або гепатиту, найчастіше холестатичного (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку ендокринної системи

Тироксин може посилити токсичність галоперидолу. Антипсихотичну терапію пацієнтам з гіпертиреозом слід застосовувати з обережністю і тільки в поєднанні з терапією, спрямованою на досягнення еутиреїдного стану.

Гормональні ефекти антипсихотичних нейролептичних препаратів включають гіперпролактинемію, яка може спричинити галакторею, гінекомастію та оліго- або аменорею (див. розділ «Побічні реакції»). Дослідження культур тканин показують, що пролактин може стимулювати ріст клітин пухлин молочної залози у людини. Хоча чіткого зв'язку між застосуванням антипсихотичних препаратів і раком молочної залози у людини в клінічних і епідеміологічних дослідженнях не виявлено, рекомендовано дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з відповідним медичним анамнезом. Пацієнтам з вихідною гіперпролактинемією і пацієнтам з можливими пролактинзалежними пухлинами Галоперидол-Ріхтер необхідно застосовувати з обережністю.

Дуже рідко повідомлялося про випадки гіпоглікемії і синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (див. розділ «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія

При застосуванні антипсихотичних препаратів повідомлялося про випадки виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які отримують лікування антипсихотичними засобами, часто присутні набуті фактори ризику розвитку ВТЕ, які повинні бути виявлені до початку і в ході лікування галоперидолом, також необхідно вжити профілактичних заходів.

Відповідь на лікування та відміна препарату

При шизофренії, відповідь на лікування антипсихотичними препаратами може бути відстрочена.

У разі відміни антипсихотичних препаратів симптоми, пов'язані з основним захворюванням, можуть не поновлюватися і не проявлятися протягом кількох тижнів або місяців.

Були дуже рідкісні повідомлення про гострі симптоми відміни (включаючи нудоту, блювання і безсоння), що виникли після різкого припинення застосування високих доз антипсихотичних препаратів. Рекомендується поступове зниження дози як запобіжний захід.

Пацієнти з депресією

Не рекомендується застосовувати Галоперидол-Ріхтер як монотерапію пацієнтам з переважанням симптомів депресії. Його можна комбінувати з антидепресантами для лікування станів, які характеризуються поєднанням депресії і психозу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перехід від манії до депресії

Існує ризик переходу манії в депресію у пацієнтів, які отримують лікування з приводу маніакальних епізодів біполярного розладу. Ретельний нагляд за пацієнтами щодо розвитку депресії із супутніми ризиками, такими як суїцидальна поведінка, є вкрай важливим для запобігання розвитку подібних станів.

Повільні метаболізатори ізоферменту CYP2D6

Галоперидол-Ріхтер слід застосовувати з обережністю пацієнтам з уповільненим метаболізмом цитохрому P450 (CYP) 2D6 та у разі одночасного прийому інгібіторів CYP3A4.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Помірна кількість даних про застосування галоперидолу вагітним жінкам (понад 400 випадків вагітності з відомим результатом) не підтверджує тератогенної дії, фетотоксичності або неонатальної токсичності. Проте описано окремі випадки вроджених дефектів розвитку на тлі застосування галоперидолу в поєднанні з іншими лікарськими засобами під час вагітності. Дослідження на тваринах продемонстрували токсичний вплив на репродуктивну функцію. Як запобіжний захід рекомендується уникати застосування препарату Галоперидол-Ріхтер під час вагітності.

Новонароджені, матері яких приймали антипсихотичні препарати (включаючи галоперидол) протягом третього триместру вагітності, знаходяться в групі ризику розвитку побічних ефектів, включаючи екстрапірамідний синдром і/або синдром відміни, які можуть відрізнятися за тяжкістю та тривалістю після народження. Повідомлялося про випадки ажитації, гіпертонії, гіпотонії, тремору, сонливості, дихальної недостатності або порушення вигодовування. Отже, слід ретельно контролювати стан таких новонароджених.

Період годування груддю

Галоперидол проникає у грудне молоко.

Галоперидол в невеликих кількостях виявляється в плазмі крові і сечі новонароджених, які отримували грудне молоко жінок, які приймали галоперидол. Інформації про вплив галоперидолу на організм немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, недостатньо. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії препаратом Галоперидол-Ріхтер необхідно приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі лікування для жінки.

Фертильність

Галоперидол підвищує концентрацію пролактину. Гіперпролактинемія може пригнічувати синтез гормону, який вивільняє гонадотропін (GnRH), в гіпоталамусі, що призводить до зниження секреції гонадотропінів в гіпофізі. Це спричиняє порушення репродуктивної функції в результаті гальмування синтезу статевих стероїдів в статевих залозах чоловіків і жінок (див. розділ «Особливості застосування»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Галоперидол-Ріхтер має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Може спостерігатися седативний ефект або порушення концентрації уваги в тій чи іншій мірі, особливо при застосуванні високих доз і на початку лікування. Ці явища можуть посилюватися при прийомі алкоголю. Пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами і роботи з іншими механізмами під час лікування, поки не стане відомою їхня реакція на препарат.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Галоперидол-Ріхтер, розчин для ін'єкцій, призначений тільки для внутрішньом'язового введення.

Дорослі

Рекомендується розпочинати лікування з низької дози. В подальшому дозу підбирають з урахуванням відповіді пацієнта, щоб визначити мінімальну ефективну дозу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Рекомендації щодо дозування препарату Галоперидол-Ріхтер, розчину для ін'єкцій, для дорослих пацієнтів (віком від 18 років).

Швидке купірування тяжкого гострого психомоторного збудження, пов'язаного з психотичним розладом або маніакальними епізодами біполярного розладу I типу, у разі неефективності пероральної терапії

- 5 мг внутрішньом'язово
- Можна повторювати щогодини до досягнення контролю симптомів.
- У більшості пацієнтів достатній ефект досягається при дозі до 15 мг/добу.

Максимальна добова доза становить 20 мг.

Необхідність більш тривалого призначення препарату Галоперидол-Ріхтер слід оцінити на ранній стадії лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування препарату Галоперидол-Ріхтер, розчину для ін'єкцій, слід припинити, як тільки для цього будуть клінічні показання. У разі якщо буде потрібне подальше лікування, необхідно почати прийом галоперидолу в таблетках в тій же дозі (коефіцієнт перерахунку дози 1:1) з подальшим коректуванням дози відповідно до клінічної відповіді.

Невідкладна терапія делірію у разі неефективності нефармакологічних методів

- 1-10 мг внутрішньом'язово
- Лікування слід починати з мінімальної можливої дози. У разі якщо порушення зберігається, дозу слід збільшувати з інтервалом від 2 до 4 годин, до досягнення максимальної дози 10 мг/добу

Лікування хореї Генттінгтона легкого та помірного ступеня тяжкості, коли інші лікарські засоби неефективні або погано переносяться, а пероральна терапія не підходить

- 2–5 мг внутрішньом'язово
- Можна повторювати щогодини до досягнення контролю симптомів або до досягнення максимальної добової дози 10 мг.

Профілактика післяопераційної нудоти і блювання у пацієнтів з помірним і високим ризиком, як монотерапія або у складі комбінованої терапії, коли інші лікарські засоби неефективні або погано переносяться

- 1–2 мг внутрішньом'язово при індукції або за 30 хвилин до закінчення анестезії.

Комбінована терапія післяопераційної нудоти і блювання, коли інші лікарські засоби неефективні або погано переносяться

- 1–2 мг внутрішньом'язово

Відміна терапії

Рекомендовано поступово знижувати дозу галоперидолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Рекомендована початкова доза галоперидолу для пацієнтів літнього віку становить половину мінімальної дози для дорослих.

Надалі доза може бути підібрана відповідно до відповіді пацієнта. Для пацієнтів літнього віку рекомендується обережне і поступове підвищення дози.

Максимальна добова доза становить 5 мг.

Дози понад 5 мг/добу можна розглядати тільки для пацієнтів, які переносять більш високі дози, і тільки після повторної оцінки індивідуального співвідношення користі і ризику для пацієнта.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику галоперидолу не вивчався. Корекція дози не рекомендується, але при лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю слід дотримуватися обережності.

Проте пацієнтам з вираженою нирковою недостатністю може бути потрібна більш низька початкова доза з подальшим підвищенням дози з меншим кроком і через більш тривалі інтервали, ніж пацієнтам з нормальною функцією нирок (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику галоперидолу не вивчався. Оскільки галоперидол піддається активному метаболізму в печінці, рекомендується зменшити початкову дозу в два рази і підвищувати її з меншим кроком і через більш тривалі інтервали, ніж у разі нормальної функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Діти. Безпека і ефективність застосування препарату Галоперидол-Ріхтер, розчину для

ін'єкцій, дітям і підліткам (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми

Передозування галоперидолу проявляється посиленням відомих фармакологічних і побічних ефектів. Найбільш вираженими симптомами є: тяжкі екстрапірамідні реакції, артеріальна гіпотензія та седативний ефект. Екстрапірамідна реакція проявляється ригідністю м'язів і генералізованим або локальним тремором. Поряд з артеріальною гіпотензією також можливий розвиток артеріальної гіпертензії.

В екстремальних випадках можливий коматозний стан з пригніченням дихання і артеріальною гіпотензією, яка може бути досить тяжкою, з розвитком шокоподібного стану.

Необхідно врахувати ризик розвитку шлуночкових аритмій, можливо пов'язаних з подовженням інтервалу QTc.

Лікування

Специфічного антидоту не існує. Проводиться підтримуюча терапія. Ефективність активованого вугілля не встановлена. Діаліз при лікуванні передозування не рекомендується, оскільки при його проведенні видаляється дуже незначна кількість галоперидолу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Прохідність дихальних шляхів у пацієнтів в стані коми необхідно забезпечити за допомогою орофарингеального повітропроводу або ендотрахеальної трубки. При пригніченні дихання може бути потрібна штучна вентиляція легенів.

Рекомендується моніторинг ЕКГ та показників життєво важливих функцій до відновлення нормальної ЕКГ. Для лікування тяжких аритмій рекомендуються відповідні антиаритмічні заходи.

Артеріальну гіпотензію і судинний колапс можна компенсувати внутрішньовенним введенням рідини, плазми або концентрованого альбуміну, а також введенням судинозвужувальних засобів, таких як дофамін або норадреналін. Адреналін застосовувати заборонено, оскільки у поєднанні з галоперидолом він може спричинити виражену артеріальну гіпотензію.

У разі розвитку тяжких екстрапірамідних симптомів рекомендується парентеральне введення антипаркінсонічних препаратів.

Побічні реакції.

Безпека галоперидолу оцінювалася у 284 пацієнтів, які отримували галоперидол, у 3 плацебоконтрольованих дослідженнях, і у 1295 пацієнтів, які отримували галоперидол в рамках 16 подвійних сліпих клінічних досліджень з активним препаратом порівняння. За об'єднаними даними з безпеки, отриманими в цих клінічних дослідженнях, найбільш часто реєструвалися такі небажані реакції: екстрапірамідні розлади (34 %), безсоння (19 %), збудження (15 %), гіперкінезія (13 %), головний біль (12 %), психотичні розлади (9 %), депресія (8 %), збільшення

маси тіла (8 %), тремор (8%), гіпертонус (7 %), ортостатична гіпотензія (7 %), дистонія (6 %) і сонливість (5 %).

У таблиці нижче побічні реакції перераховано в такому порядку:

- зареєстровані в клінічних дослідженнях галоперидолу;
- зареєстровані в клінічних дослідженнях галоперидолу деканоату і пов'язані з діючою речовиною;
- відомі з досвіду післяреєстраційного застосування галоперидолу і галоперидолу деканоату.

Частоту побічних реакцій визначено на основі даних клінічних або епідеміологічних досліджень галоперидолу і представлено відповідно до такої класифікації:

Дуже часто: $\geq 1/10$

Часто: від $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечасто: від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Рідко: від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Дуже рідко: $< 1/10\ 000$

Частота не встановлена: не може бути оцінена за наявними даними.

У кожній частотній категорії побічні реакції розподілено відповідно до систем органів у порядку зменшення серйозності.

Системи органів	Частота побічних реакцій				
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота не встановлена
Порушення з боку крові і лімфатичної системи			Лейкопенія		Панцитопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, нейтропенія
Порушення з боку імунної системи			Гіпер-чутливість		Анафілактична реакція
Порушення з боку ендокринної системи				Гіперпролактинемія	Порушення секреції антидіуретичного гормону
Порушення метаболізму і харчування					Гіпоглікемія
Психічні розлади	Ажитація, безсоння	Психотичні розлади, депресія	Сплутаність свідомості, втрата лібідо, зниження лібідо, неспокій		

Порушення з боку нервової системи	Екстрапіра-мідні розлади, гіперкіне-зія, головний біль	Пізня дискінезія, акатизія, брадикіне-зія, дискінезія, дистонія, гіпокінезія, гіпертонія, запаморо-чення, сонливість, тремор	Судоми, паркінсонізм, седація, мимовільні скорочення м'язів	Злоякісний нейролептичний синдром, моторна дисфункція, ністагм	Акінезія, ригідність за типом «зубчастого колеса», маскоподібне обличчя
Порушення з боку органів зору		Окулогір-ний криз, порушення зору	Розпливчатість зору		
Порушення з боку серця			Тахікардія		Фібриляція шлуночків, тахікардія типу «пірует», шлуночкова тахікардія, екстрасистолія
Судинні розлади		Артеріаль-на гіпотензія, ортоста - тична гіпотензія			
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			Задишка	Бронхоспазм	Набряк гортані, ларингоспазм
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Блювання, нудота, запор, сухість у роті, підвищене слиновиді-лення			
Порушення з боку печінки і жовчовивід-них шляхів		Відхилення від норми функціона-льних проб печінки	Гепатит, жовтяниця		Гостра печінкова недостатність, холестаз
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висип	Реакція фоточут-ливості, кропив'янка, свербіж, гіпергідроз		Ангіонев-ротичний набряк, ексfolіатив-ний дерматит, лейкоцито-кластичний васкуліт
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини			Кривошия, ригідність м'язів, спазми м'язів, скутість опорно-рухового апарату	Тризм, посіпування м'язів	Рабдоміоліз
Порушення з боку нирок та сечовивід-них шляхів		Затримка сечі			
Вагітність, післяполого-ві і перинаталь-ні стани					Синдром відміни у новона-роджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Еректильна дисфункція	Аменорея, галакторея, дисменорея, біль у молочних залозах, дискомфорт у молочних залозах	Менорагія, порушення менструаль-ного циклу, сексуальна дисфункція	Пріапізм, гінекомастія

Загальні розлади і порушення в місці введення			Гіпертермія, набряк, порушення ходи		Раптова смерть, набряк обличчя, гіпотермія
Лабораторні показники		Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла		Подовження інтервалу QT на ЕКГ	

Додаткова інформація

Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, шлуночкові аритмії (фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія), поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует» і раптова смерть були зареєстровані при застосуванні галоперидолу.

Ефекти, характерні для класу антипсихотичних препаратів

При застосуванні антипсихотичних препаратів були зареєстровані випадки зупинки серця.

При застосуванні антипсихотичних препаратів спостерігалися випадки венозної тромбоемболії, включаючи тромбоемболію легеневої артерії і тромбоз глибоких вен. Їх частота не встановлена.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Працівники охорони здоров'я повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

1 мл розчину в ампулі; 5 ампул у пластиковій формі у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.