

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГАЛОПЕРИДОЛ ДЕКАНОАТ

(HALOPERIDOL DECANOATE)

Склад:

діюча речовина: галоперидол;

1 мл розчину містить галоперидолу 50 мг (у вигляді галоперидолу деканоату 70,52 мг);

допоміжні речовини: спирт бензиловий, олія кунжутна.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: жовтий або зеленувато-жовтий прозорий розчин, практично вільний від часток.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Похідні бутирофенону.

Код АТХ N05A D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Галоперидолу деканоат – це складний ефір галоперидолу і деканової кислоти, антипсихотичний препарат пролонгованої дії, що належить до похідних бутирофенону. Після внутрішньом'язової ін'єкції галоперидолу деканоат поступово вивільняється з м'язової тканини і повільно гідролізується, перетворюючись у вільний галоперидол, який потрапляє у системний кровообіг.

Галоперидол є потужним центральним антагоністом рецепторів дофаміну 2-го типу, в рекомендованих дозах має низьку альфа-1-антиадренергічну активність і не має антигістамінової чи холіноблокувальної дії.

Фармакодинамічні ефекти

Галоперидол пригнічує марення і галюцинації в результаті блокади дофамінергічних

сигнальних шляхів в мезолімбічних структурах. Центральна антидофамінергічна дія проявляється в базальних гангліях (нігростріарні вузли). Галоперидол ефективно усуває психомоторне збудження, чим пояснюється його сприятлива дія при маніях та інших синдромах, що супроводжуються збудженням.

Вплив на базальні ганглії, ймовірно, лежить в основі небажаних екстрапірамідних порушень руху (дистонія, акатизія, паркінсонізм).

Антидофамінергічна дія галоперидолу на лактотрофні клітини передньої частки гіпофіза зумовлюють гіперпролактинемію, яка виникає внаслідок усунення тонічного інгібування секреції пролактину, опосередкованого дофаміном.

Клінічні дослідження

Повідомлялося, що у клінічних дослідженнях пацієнти отримували лікування пероральним галоперидолом перед переходом на галоперидолу деканоат. Іноді пацієнти попередньо отримували інший пероральний антипсихотичний лікарський засіб.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після внутрішньом'язової ін'єкції галоперидолу деканоату відбувається повільне і постійне вивільнення вільного галоперидолу з депо. Концентрація галоперидолу у плазмі крові збільшується поступово, досягаючи максимуму, як правило, через 3 – 9 днів після ін'єкції.

При регулярному щомісячному введенні стадія насичення у плазмі крові досягається через 2–4 місяці.

Розподіл.

Зв'язування з білками плазми крові у дорослих пацієнтів в середньому становить приблизно від 88 до 92 %. Ступінь зв'язування з білками плазми крові характеризується високою міжсуб'єктною змінністю. Галоперидол швидко розподіляється у різних тканинах і органах, про що свідчить великий об'єм розподілу (середнє значення від 8 до 21 л/кг після внутрішньовенного ведення). Галоперидол легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Він також проникає через плаценту та виділяється із грудного молока.

Біотрансформація

Галоперидол піддається активному метаболізму в печінці. Основними шляхами метаболізму галоперидолу в організмі людини є глюкуронідація, відновлення до кетонів, окислювальне N-деалкілювання та утворення метаболітів піридинію. Вважається, що метаболіти галоперидолу істотно не впливають на його діяльність, однак, близько 23 % препарату біотрансформується шляхом відновлення, і зворотний перехід відновленого метаболіту галоперидолу в галоперидол повністю виключити не можна. В метаболізмі галоперидолу беруть участь ізоферменти цитохрому P450 CYP3A4 та CYP2D6. Інгібування чи індукція ізоферменту CYP3A4 або інгібування ізоферменту CYP2D6 може впливати на метаболізм галоперидолу. Зниження активності ізоферменту CYP2D6 може призвести до збільшення концентрації галоперидолу.

Виведення.

Кінцевий термін напіввиведення галоперидолу після внутрішньом'язового введення галоперидолу деканоату становить в середньому 3 тижні. Це більше, ніж при застосуванні інших лікарських форм, де термін напіввиведення галоперидолу становить в середньому 24 години після перорального прийому та 21 годину після внутрішньом'язового введення.

Уявний кліренс галоперидолу після екстравазкулярного введення становить від 0,9 до 1,5 л/год/кг і зменшується у повільних метаболізаторів CYP2D6. Зменшена активність ізоферменту CYP2D6 може призвести до збільшення концентрації галоперидолу. Міжсуб'єктна варіабельність (коефіцієнт варіації, %) кліренсу галоперидолу у пацієнтів з шизофренією становила 44 % у популяційному фармакокінетичному аналізі. Після внутрішньовенного введення галоперидолу 21 % дози виводиться з каловими масами та 33 % – сечею. Менше 3 % дози виділяється із сечею у незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика галоперидолу після внутрішньом'язових ін'єкцій галоперидолу деканоату носить дозозалежний характер. При введенні доз менше 450 мг між дозою і концентрацією галоперидолу в плазмі крові спостерігається майже лінійна залежність.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Концентрація галоперидолу у плазмі крові пацієнтів літнього віку вище, ніж у дорослих пацієнтів молодшого віку при застосуванні такої ж дози. Результати невеликих клінічних досліджень свідчать про низький кліренс та більш тривалий період напіввиведення галоперидолу у пацієнтів літнього віку. Ці результати відповідають діапазону спостережуваних коливань фармакокінетичних показників галоперидолу. Рекомендується корекція дози галоперидолу при застосуванні пацієнтам літнього віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику галоперидолу не вивчався. Близько третини дози галоперидолу виводиться із сечею, переважно у вигляді метаболітів. Менше 3 % дози виділяється із сечею у незміненому вигляді.

Метаболіти галоперидолу істотно не впливають на активність галоперидолу, хоча неможливо повністю виключити зворотне перетворення відновленого метаболіту галоперидолу в галоперидол. Незважаючи на те, що порушення функції нирок не повинно впливати на виведення галоперидолу клінічно значущою мірою, рекомендується дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок, і особливо у випадках вираженої ниркової недостатності, у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення галоперидолу та його відновленого метаболіту і можливістю накопичення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Через великий об'єм розподілу галоперидолу та його зв'язування з білками плазми крові за допомогою діалізу можна видалити вкрай незначну кількість препарату.

Печінкова недостатність

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику галоперидолу не вивчався. Однак порушення функції печінки може мати суттєвий вплив на фармакокінетику галоперидолу, тому

що він активно метаболізується в печінці. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки рекомендується коригувати дозу та вживати заходів безпеки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Взаємозв'язок фармакокінетики і фармакодинаміки

Терапевтичні концентрації

Згідно з опублікованими даними численних клінічних досліджень, терапевтичний ефект у більшості пацієнтів з гострою або хронічною формою шизофренії досягається при концентрації препарату в плазмі крові від 1 до 10 нг/мл. Деяким пацієнтам можуть потребуватися більш високі концентрації препарату через високу міжсуб'єктивну змінність фармакокінетичних показників галоперидолу.

У пацієнтів із першим нападом шизофренії, які отримували галоперидол в лікарських формах короткої дії, терапевтична відповідь може бути досягнута при концентраціях як мінімум від 0,6 до 3,2 нг/мл. Зв'язування на 60–80 % D2-рецепторів найкраще забезпечує досягнення терапевтичної відповіді при мінімальних екстрапірамідних симптомах. У середньому концентрацію галоперидолу в цьому діапазоні можна отримати застосовуючи дози від 1 до 4 мг на добу.

Через високу міжсуб'єктивну змінність фармакокінетичних показників галоперидолу і залежність ефекту від концентрації рекомендується підбирати індивідуальну дозу галоперидолу деканоату, виходячи з реакції пацієнта на лікування. Необхідно враховувати час після зміни дози для досягнення нової стабільної концентрації галоперидолу у плазмі та додатковий час для прояву терапевтичної відповіді. В окремих випадках може бути доцільним вимірювання концентрації галоперидолу в крові.

Серцево-судинні ефекти

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. Підтримувальна терапія шизофренії і шизоафективних розладів у дорослих пацієнтів, стан яких стабілізувався на фоні прийому перорального галоперидолу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини препарату;
- коматозний стан;

- пригнічення діяльності центральної нервової системи (ЦНС);
- хвороба Паркінсона;
- деменція з тільцями Леві (ДТЛ);
- прогресуючий супрануклеарний параліч;
- подовжений інтервал QTc або вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- недавно перенесений гострий інфаркт міокарда;
- некомпенсована серцева недостатність;
- шлуночкова аритмія в анамнезі або шлуночкова тахікардія типу «пірует»;
- некорегована гіпокаліємія;
- супутнє лікування лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Вплив на серцево-судинну систему

Галоперидолу деканоат протипоказаний у комбінації з лікарськими засобами які подовжують інтервал QTc (див. розділ «Протипоказання»).

Прикладами таких препаратів є:

- антиаритмічні препарати класу IA: (дизопірамід, хінідин);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, дофетилід, дронедазон, ібутилід, соталол);
- деякі антидепресанти (циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин, телітроміцин);
- інші антипсихотичні засоби (похідні фенотіазину, сертиндол, пімозид, зіпразидон);
- деякі протигрибкові засоби (пентамідин);
- деякі протималярійні препарати (галофантрин);
- деякі препарати, які впливають на шлунково-кишковий тракт (доласетрон);
- деякі лікарські засоби, що застосовуються при лікуванні раку (тореміфен, вандетаніб);
- деякі інші лікарські засоби (бепредил, метадон).

Цей список не є вичерпним.

Одночасне застосування препаратів, що викликають порушення балансу електролітів, потребує обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які можуть збільшити концентрацію галоперидолу в плазмі

Метаболізм галоперидолу здійснюється декількома шляхами (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Основний шлях – глюкуронідація та відновлення до кетонів. Також в метаболізмі бере участь система ферментів цитохрому P450, особливо CYP 3A4 і в меншій мірі CYP 2D6. Пригнічення цих шляхів метаболізму іншим лікарським засобом або зниження активності ізоферменту CYP2D6 може призвести до підвищення концентрації галоперидолу. Можливий адитивний ефект пригнічення активності CYP3A4 та зниження активності ізоферменту CYP2D6. З огляду на обмежену та іноді суперечливу інформацію, потенційне підвищення концентрації галоперидолу в плазмі 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: альпразолам, флувоксамін, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, сайкінавір, верапаміл, вориконазол;
- інгібітори ізоферменту CYP2D6: бупропіон, хлорпромазин, дулоксетин, пароксетин, прометазин, сертралін, венлафаксин.
- комбіновані інгібітори ізоферментів CYP3A4 та CYP2D6: флуоксетин, ритонавір.
- препарати з невстановленим механізмом дії: буспірон.

Цей список не є вичерпним.

Підвищення концентрації галоперидолу в плазмі крові може збільшити ризик небажаних явищ, у тому числі подовження інтервалу QTc (див. розділ «Особливості застосування»). 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 і при необхідності дозу препарату Галоперидол деканоат знизити.

Лікарські засоби, які можуть знизити концентрацію галоперидолу в плазмі крові

Одночасне застосування галоперидолу із потужними індукторами ізоферменту CYP3A4 може поступово призвести до зниження концентрації галоперидолу в плазмі до такої міри, що може зменшитись ефективність галоперидолу. Прикладами таких препаратів є: карбамазепін, фенobarбітал, фенітоїн, рифампіцин, звіробій (*Hypericum perforatum*).

Перелік не є вичерпним.

Індукція ферментів може спостерігатися вже через кілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів, як правило, спостерігається приблизно через 2 тижні і може зберігатися протягом такого ж часу після припинення терапії лікарським засобом. При одночасному

застосуванні індукторів ізоферменту CYP3A4 рекомендується спостерігати за пацієнтом і при необхідності збільшити дозу Галоперидолу деканоату. Після скасування прийому індуктора ізоферменту CYP3A4 концентрація галоперидолу може поступово зрости, отже, може виникнути необхідність зниження дози Галоперидолу деканоату.

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

Вплив галоперидолу на інші препарати

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

Галоперидол може проявляти антагонізм щодо дії епінефрину (адреналіну) і інших симпатоміметичних лікарських засобів (наприклад стимуляторів, таких як амфетаміни), і призводить до зміни антигіпертензивної дії блокаторів, таких як гуанетидин.

Галоперидол може послабляти дію леводопи та інших агоністів дофаміну.

Галоперидол є інгібітором CYP2D6. Галоперидолу деканоат пригнічує метаболізм трициклічних антидепресантів (наприклад, іміпраміну, дезипраміну), тим самим сприяючи підвищенню їх концентрації в плазмі крові.

Інші форми взаємодії

У рідкісних випадках при одночасному застосуванні літію та галоперидолу спостерігалися такі симптоми: енцефалопатія, екстрапірамідні симптоми, пізня дискінезія, злоякісний нейролептичний синдром, гострий мозковий синдром і кома. Більшість із цих симптомів оборотні. Чи є ці симптоми проявом певної нозологічної форми, не з'ясовано.

Однак, рекомендується негайно припинити терапію літієм та галоперидолом деканоатом якщо виникають такі симптоми.

Повідомлялося про антагонізм галоперидолу стосовно антикоагулянту феніндіону.

Особливості застосування.

Підвищення смертності у пацієнтів літнього віку з деменцією

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

У пацієнтів літнього віку з психозом на фоні деменції, які отримують антипсихотичні препарати, спостерігається підвищений ризик смерті. Аналіз 17 плацебо-контрольованих досліджень (модальна тривалість 10 тижнів), за участю пацієнтів, що приймали атипівні антипсихотичні засоби, виявив, що ризик смерті у пацієнтів, які отримували лікування, у 1,6–1,7 раза вище, ніж ризик смерті у пацієнтів, які отримували 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 у пацієнтів літнього віку також пов'язано з підвищеною смертністю. Цей зв'язок може бути більш виражений при застосуванні галоперидолу, ніж атипових антипсихотичних препаратів та 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 деканоат не показаний для лікування порушень поведінки на тлі деменції.

Дія на серцево-судинну систему

При застосуванні галоперидолу були зареєстровані поодинокі випадки подовження інтервалу QTc і/або шлуночкової аритмії, крім рідкісних повідомлень про раптову смерть (див. розділ «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Ризик зазначених розладів зростає при застосуванні високих доз препарату, у разі високих концентрацій препарату у плазмі крові, якщо у пацієнта є схильність до таких розладів, а також при внутрішньовенному введенні.

Галоперидол деканоат не можна вводити внутрішньовенно.

Рекомендується дотримуватись обережності при застосуванні пацієнтам з брадикардією, захворюваннями серця, подовженням інтервалу QTc в сімейному анамнезі або з тяжким зловживанням алкоголем в анамнезі. Обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів з потенційно високою концентрацією препарату в плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»: повільні метаболізатори ізоферменту CYP2D6).

Перед лікуванням галоперидолом рекомендується зробити ЕКГ. Під час лікування необхідно оцінити необхідність регулярного проведення ЕКГ з метою виявлення подовження інтервалу QTc і шлуночкових аритмій у всіх пацієнтів. Рекомендується знизити дозу при подовженні інтервалу QTc під час лікування. Якщо тривалість QTc перевищує 500 мс, галоперидол слід відмінити.

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»). Призначаючи галоперидол пацієнтам з артеріальною гіпотензією або ортостатичною гіпотензією, рекомендується дотримуватись обережності.

Цереброваскулярні порушення

У рандомізованих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях у групі пацієнтів з деменцією при застосуванні деяких атипових антипсихотичних препаратів відзначалося приблизно 3-кратне збільшення ризику розвитку цереброваскулярних небажаних явищ.

У наглядових дослідженнях, в яких порівнювалась 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. Ризик виникнення інсульту зростає при застосуванні всіх бутирофенонів, включаючи галоперидол. Механізм підвищення ризику невідомий. Не можна виключити підвищення ризику у інших

груп пацієнтів. Галоперидол деканоат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику розвитку інсульту.

Злоякісний нейролептичний синдром

Застосування галоперидолу пов'язують з розвитком злоякісного нейролептичного синдрому – рідкісної реакції по типу ідіосинкразії, яка характеризується гіпертермією, генералізованою ригідністю м'язів, вегетативною лабільністю, порушенням свідомості та підвищенням рівня креатинфосфокінази в сироватці крові. Ранньою ознакою цього синдрому часто є гіпертермія. Необхідно негайно перервати лікування антипсихотичними препаратами і, в умовах ретельного спостереження, почати відповідну підтримувальну терапію.

Пізня дискінезія

Пізня дискінезія може виникати у деяких пацієнтів при тривалому застосуванні або відміні лікарського препарату. Синдром головним чином характеризується мимовільними ритмічними рухами язика, обличчя, рота або щелепи. У деяких пацієнтів ці прояви можуть носити постійний характер. Синдром може маскуватися при поновленні курсу терапії, при підвищенні дози або при переході на інший антипсихотичний препарат. Якщо з'являються ознаки пізньої дискінезії, терапію антипсихотичними препаратами, включаючи галоперидол, слід припинити якомога швидше.

Екстрапірамідні симптоми

При застосуванні антипсихотичних препаратів можуть спостерігатися екстрапірамідні симптоми, наприклад: тремор, ригідність, гіперсалівація, брадикінезія, акатизія і гостра дистонія.

Застосування галоперидолу пов'язують з розвитком акатизії, яка характеризується суб'єктивно неприємним або тривожним занепокоєнням і потребою весь час бути в русі, часто супроводжується неможливістю сидіти або стояти спокійно. Найчастіше акатизія розвивається протягом перших кількох тижнів лікування. Для пацієнтів з такими симптомами збільшення дози може бути шкідливим.

Гостра дистонія може виникнути протягом перших кількох днів лікування галоперидолом, але також повідомлялося про більш пізній її початок або розвиток після підвищення дози. Симптомами дистонії можуть бути: кривошия, лицьова гримаса, спазм жувальної мускулатури (тризм), випинання язика та ненормальних рух очей, включаючи окулогірний криз. У пацієнтів чоловічої статі та осіб більш молодого віку ризик розвитку таких реакцій вищий. Розвиток гострої дистонії може вимагати припинення застосування лікарського засобу.

Якщо необхідно можна призначати антипаркінсонічні препарати антихолінергічної дії, проте їх призначення в звичайній практиці як профілактичного заходу не рекомендується. У разі необхідності проведення супутнього антипаркінсонічного лікування його слід продовжити після відміни препарату Галоперидол деканоат, оскільки виведення антипаркінсонічних засобів відбувається швидше, ніж виведення Галоперидолу деканоату, щоб уникнути розвитку або загострення екстрапірамідних симптомів. При сумісному застосуванні з Галоперидолом деканоатом антихолінергічних препаратів, включаючи антипаркінсонічні засоби, необхідно пам'ятати про можливе підвищення внутрішньоочного тиску.

Напади/судоми

Повідомлялося, що застосування галоперидолу може викликати судоми. Лікування хворих на

епілепсію або пацієнтів, з підвищеною схильністю до судомних станів (наприклад синдром відміни при алкоголізмі чи травма головного мозку), потребує обережності.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів

Так як, метаболізм препарату відбувається у печінці, рекомендується корегування дози і дотримання запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів з печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості»). Повідомлялося про окремі випадки порушення функції печінки або гепатиту, найчастіше холестатичного (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку ендокринної системи

Тироксин підсилює токсичність галоперидолу. Антипсихотичні препарати у пацієнтів з гіпертиреозом повинні застосовуватися з обережністю і тільки в поєднанні з терапією, спрямованою на досягнення еутиреоїдного стану.

Гормональні ефекти антипсихотичних препаратів включають гіперпролактинемію, яка може викликати 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 раніше існуючою гіперпролактинемією і пацієнтам з можливими пролактино-залежними пухлинами препарат Галоперидол деканоат 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, до і під час лікування галоперидолом слід встановити всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ і вжити профілактичні заходи.

Початок лікування

Пацієнти, яким планують призначити лікування Галоперидолом деканоатом, спочатку повинні приймати пероральний галоперидол, щоб знизити ймовірність непередбачуваної небажаної чутливості до галоперидолу.

Пацієнти з депресією

Не рекомендується застосовувати препарат Галоперидол деканоат 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»).

Повільні метаболізатори ізоферменту CYP2D6

Галоперидол деканоат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з уповільненим метаболізмом цитохрому P450 (CYP) 2D6 і під час одночасного застосування інгібіторів CYP3A4.

Допоміжні речовини Галоперидолу деканоату.

Галоперидол деканоат, розчин для ін'єкцій, містить 15 мг/мл бензилового спирту, який може спричинити анафілактоїдні реакції.

Галоперидол деканоат, розчин для ін'єкцій, містить кунжутну олію. Кунжутна олія дуже рідко викликала важкі алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Згідно з даними про застосування галоперидолу у вагітних жінок (понад 400 результатів вагітності з відомим результатом) немає підтверджень тератогенної дії або фето/неонатальної токсичності. Однак існують окремі повідомлення про випадки вроджених дефектів розвитку на фоні застосування галоперидолу у комбінації з іншими лікарськими засобами під час вагітності. В дослідженнях на тваринах встановлена токсична дія на репродуктивну функцію. Рекомендується уникати застосування Галоперидолу деканоату під час вагітності.

У новонароджених, матері яких приймали антипсихотичні препарати (в тому числі галоперидол) у III триместрі вагітності, має ризик розвитку побічних реакцій, в тому числі екстрапірамідних симптомів і/або симптомів відміни після пологів, які можуть варіюватися за ступенем тяжкості і тривалості. Повідомлялося про ажитацію, гіпертонію, гіпотонію (підвищення або зниження тону м'язів), тремор, сонливість, респіраторний дистрес або порушення травлення. Тому слід проводити ретельний моніторинг стану новонароджених.

Годування груддю.

Галоперидол деканоат проникає у грудне молоко. Невеликі кількості галоперидолу були виявлені у плазмі та сечі новонароджених, матері, яких отримували галоперидол. Інформації про вплив галоперидолу на організм немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, недостатньо. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії галоперидолом деканоатом необхідно приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі лікування для жінки.

Фертильність.

Галоперидол підвищує рівень пролактину. Гіперпролактинемія може пригнічувати синтез синтезу гормону, який вивільняє гонадотропін (GnRH), в гіпоталамусі, що приводить до зниження секреції гонадотропіну. Це може пригнічувати репродуктивну функцію в результаті гальмування синтезу статевих стероїдів в статевих залозах жінок та чоловіків (див. розділ «Особливості застосування»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами. Галоперидол деканоат має помірний вплив на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, пов'язані з підвищеним ризиком травматизму. Може спостерігатися

седація або порушення концентрації уваги, особливо при застосуванні високих доз і на початку лікування. Ці явища можуть посилюватися при прийомі алкоголю. Пацієнтам рекомендується утриматись від керування автомобілем і виконання роботи, пов'язаної з підвищеним ризиком травматизму, у період лікування галоперидолом, доки не буде відома їхня реакція на препарат.

Спосіб застосування та дози.

Початок лікування та титрування дози слід проводити під пильним медичним наглядом.

Дозування

Індивідуальна доза буде залежати як від тяжкості симптомів, так і від поточної дози перорального галоперидолу. Завжди слід застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Початкову дозу галоперидолу деканоату встановлюють виходячи з кратного збільшення добової дози перорального галоперидолу; особливих рекомендацій щодо переходу з інших антипсихотичних препаратів не розроблено (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Дорослі (від 18 років)

Таблиця 1. Рекомендації щодо дози галоперидолу деканоату для дорослих пацієнтів (від 18 років)

Перехід від перорального галоперидолу • Рекомендується вводити галоперидол деканоат в 10–15-кратній добовій дозі перорального галоперидолу. • Доза галоперидолу деканоату для більшості пацієнтів становитиме від 25 до 150 мг.
Продовження лікування • Рекомендується збільшувати дозу галоперидолу деканоату на 50 мг 1 раз на 4 тижні (залежно від індивідуальної реакції пацієнта) до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. • Найбільш ефективна доза, як правило, коливається в діапазоні від 50 до 200 мг. • При необхідності введення доз вище 200 мг 1 раз на 4 тижні рекомендується оцінити індивідуальне співвідношення користі і ризику. • Не можна перевищувати максимальну дозу 300 мг 1 раз в 4 тижні, оскільки проблеми безпеки переважають клінічну користь лікування.
Інтервал дозування • Зазвичай, інтервал між ін'єкціями становить 4 тижні. • Може потребуватися корегування інтервалу дозування (залежно від індивідуальної реакції пацієнта).
Додаткове застосування галоперидолу в іншій лікарській формі • Додаткове лікування галоперидолом в іншій лікарській формі може потребуватися під час переходу на лікування Галоперидолом деканоатом, для підбору дозування або при загостренні епізодів психотичних симптомів (залежно від індивідуальної реакції пацієнта). • Сумарна загальна доза галоперидолу в двох лікарських формах не повинна перевищувати відповідну максимальну дозу перорального галоперидолу 20 мг/добу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Таблиця 2. Рекомендації щодо дози галоперидолу деканоату для пацієнтів літнього віку.

Перехід від перорального галоперидолу

- Рекомендуються низькі дози галоперидолу деканоату від 12,5 мг до 25 мг.

Продовження лікування

- Рекомендовано лише корегувати дозу галоперидолу деканоату, якщо це необхідно (відповідно до індивідуальної реакції пацієнта), доки не буде досягнуто оптимального терапевтичного ефекту.
- Найбільш ефективна доза, як правило, становить від 25 мг до 75 мг.
- Дози, що перевищують 75 мг 1 раз в 4 тижні, можливо призначати лише пацієнтам, які переносили більш високі дози, і тільки після повторної оцінки індивідуального співвідношення користі і ризику для пацієнта.

Інтервал дозування

- Зазвичай, інтервал між ін'єкціями становить 4 тижні.
- Може виникнути потреба в регулюванні інтервалу дозування (залежно від індивідуальної реакції пацієнта).

Додаткове застосування галоперидолу в іншій лікарській формі

- Додаткове лікування галоперидолом в іншій лікарській формі може потребуватися під час переходу на лікування Галоперидолом деканоатом, для підбору дозування або при загостренні епізодів психотичних симптомів (залежно від індивідуальної реакції пацієнта).
- Сумарна загальна доза галоперидолу в двох лікарських формах не повинна перевищувати відповідну максимальну дозу перорального галоперидолу 5 мг/добу або попередньо призначену дозу перорального галоперидолу, яку отримувач пацієнт під час тривалої терапії пероральним галоперидолом.

Ниркова недостатність

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику галоперидолу не вивчався.

Корекція дози не рекомендується, але при лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю слід дотримуватися обережності. Пацієнтам з вираженою нирковою недостатністю може потребуватися більш низька початкова доза з подальшим підвищенням дози з меншим кроком і через більш тривалі інтервали, ніж для пацієнтів з нормальною функцією нирок (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Печінкова недостатність

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 для пацієнтів з нормальною функцією печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування галоперидолу деканоату дітям та підліткам (до 18 років) не встановлена. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Препарат призначений тільки для внутрішньом'язового введення! Забороняється вводити внутрішньовенно!

Галоперидол деканоат застосовують у вигляді одноразової внутрішньом'язової ін'єкції глибоко

у сідничний м'яз. Рекомендується чергувати сідничні м'язи. Небажано вводити препарат у дози, об'єм якої перевищує 3 мл, щоб уникнути неприємного відчуття розпирання у місці ін'єкції.

Діти. Парентеральне застосування Галоперидолу деканоату дітям (до 18 років) протипоказано!

Передозування.

При парентеральному застосуванні галоперидолу передозування спостерігається рідше ніж при пероральному прийомі препарату. Нижченаведені дані базуються на прийомі перорального галоперидолу.

Симптоми

В цілому, проявами передозування галоперидолу є розвиток його відомих фармакологічних ефектів і побічних реакцій у більш вираженій формі. Найбільш вираженими з яких будуть важкі екстрапірамідні симптоми, артеріальна гіпотензія і седативний ефект. Екстрапірамідні реакції проявляються у вигляді м'язової ригідності і загального або локалізованого тремору. Частіше може спостерігатися артеріальна гіпертензія замість гіпотензії.

У виняткових випадках може спостерігатися розвиток коматозного стану з пригніченням дихання та артеріальною гіпотензією, яка може бути досить важкою, з розвитком шокоподібного стану.

Слід враховувати ризик розвитку шлуночкової аритмії, можливо пов'язаної з подовженням інтервалу QTc.

Лікування

Специфічного антидоту не існує. Лікування повинно бути симптоматичним.

Діаліз не рекомендується при лікуванні передозування, оскільки він видаляє лише дуже малі кількості галоперидолу (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Прохідність дихальних шляхів хворого у комі забезпечують за допомогою орофарингеального або ендотрахеального зонда, при пригніченні дихання може потребуватися штучна вентиляція легенів.

Рекомендується моніторинг життєво важливих функцій і ЕКГ до повної їх нормалізації. Для лікування тяжких аритмій рекомендується застосовувати відповідні антиаритмічні заходи.

При зниженому артеріальному тиску і недостатності кровообігу необхідні внутрішньовенне введення достатньої кількості рідини, плазми або концентрованого альбуміну, а також застосування вазопресорних засобів – дофаміну або норадреналіну. Не слід застосовувати адреналін, тому що в результаті взаємодії з галоперидолом він може спричинити екстремальну гіпотензію.

При тяжких екстрапірамідних розладах рекомендується використовувати антипаркінсонічні засоби дія яких триває протягом кількох тижнів. Антипаркінсонічні засоби слід відмінити дуже

обережно оскільки можливе поновлення екстрапірамідних симптомів.

Побічні реакції.

За результатами зведених даних з безпеки, отриманих у клінічних дослідженнях, найбільш часто реєстрували такі небажані явища: екстрапірамідні розлади (14 %), тремор (8 %), паркінсонізм (7 %), ригідність м'язів (6 %) і сонливість (5 %).

У таблиці 3 наведені побічні реакції:

- виявлені у клінічних дослідженнях галоперидолу деканоату;
- виявлені у клінічних дослідженнях галоперидолу (в інших лікарських формах) та пов'язані з діючою речовиною;
- виявлені у післяреєстраційний період застосування галоперидолу деканоату та галоперидолу.

Частоту побічних реакцій оцінювали у клінічних випробуваннях або епідеміологічних дослідженнях галоперидолу деканоату згідно з такою класифікацією:

дуже часто: $\geq 1/10$
часто: $\geq 1/100 - < 1/10$
нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$
рідко: $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
дуже рідко: $< 1/10\,000$
частота невідома: неможливо оцінити за доступними даними.

Побічні реакції представлені за системами органів та в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 3

Клас системи органів	Побічні реакції				Частота невідома
	Частота	Часто	Нечасто	Рідко	
Кров та лімфатична система	Дуже часто				Панцитопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія
Імунна система					Анафілактичні реакції, гіперчутливість
Ендокринна система					Порушення секреції антидіуретичного гормону, гіперпролактинемія
Обмін речовин та харчування					Гіпоглікемія
Психічні розлади		Депресія, безсоння			Психотичні розлади, ажитація, сплутаність свідомості, втрата лібідо зниження лібідо, неспокій

Нервова система	Екстрапі-рамідніАкатизія, симптоми паркінсонізм, маскоподібне обличчя, тремор, сонливість, седація	Акінезія, дискінезія, дистонія, ригідність по типу «зубчастого колеса», гіпертонус, головний біль	Злоякісний нейролептичний синдром, пізня дискінезія, конвульсії, брадикінезія, гіперкінезія, гіпокінезія, запаморочення, мимовільне скорочення м'язів, порушення координації рухів, ністагм
Органи зору		Окулогірний криз, помутніння зору, порушення зору Тахікардія	
Порушення з боку сердця			Фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія типу «пірует», шлункова тахікардія, екстрасистолія Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія Набряк гортані, бронхоспазм, ларингоспазм, задишка
Судинні розлади			
Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння Шлунково-кишковий тракт		Запор, сухість у роті, підвищене виділення слини	Нудота, блювання
Порушення з боку печінки і жовчовивід-них шляхів			Гостра печінкова недостатність, гепатит, холестаза, жовтяниця, відхилення в результатах функціональних печінкових тестів Ангіоневротичний набряк, ексфоліативний дерматит, лейкоцитокластичний васкуліт, реакція фоточутливості, кропив'янка, свербіж, висип, підвищене потовиділення Рабдоміоліз, Кривошия, тризм, м'язовий спазм, м'язова судома, скутість опорно- рухового апарату
Шкіра та підшкірна клітковина			
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучних тканин		Ригідність м'язів	

Нирки та сечовивідні шляхи Вплив на перебіг вагітності, післяпологовий та перинатальний період Репродуктивна система та молочні залози.	Статева дисфункція	Затримка сечі Синдром відміни у новонародженого (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») Пріапізм, аменорея, галакторея, дисменорея, менорагія, порушення ерекції, гінекомастія, порушення менструального циклу, біль у молочних залозах, дискомфорт у молочних залозах Раптова смерть, набряк обличчя, набряк, гіпертермія, гіпотермія, порушення ходи, абсцес у місці введення Подовження інтервалу QT на ЕКГ, зниження маси тіла
Загальні порушення або порушення у місці введення	Реакція в місці введення	
Лабораторні показники	Підвищення маси тіла	

Подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует»; шлуночкова аритмія, включаючи фібриляцію шлуночків, шлуночкова тахікардія, і раптова смерть були зареєстровані у пацієнтів, які приймали галоперидол.

Специфічні ефекти антипсихотичних препаратів

При застосуванні антипсихотичних препаратів були зареєстровані випадки зупинки серця. При застосуванні антипсихотичних препаратів спостерігали випадки венозної тромбоемболії, включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен. Їх частота виникнення невідома.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С, в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла. Препарат зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. 1 мл розчину в ампулі з коричневого скла з крапкою для розлому;
5 ампул у пластиковій формі у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер».

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