

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORODOL® 2mg/mL oral damla

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Haloperidol 2 mg/mL

Yardımcı maddeler:

Metil paraben sodyum (E 219) 1,0 mg/mL

Propil paraben (E 216) 0,1 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral damla

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

18 yaş ve üzeri yetişkin hastalarda:

- Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tedavisi.
- Farmakolojik olmayan tedavilerin başarısız olduğu durumlarda akut deliryum tedavisi.
- Bipolar I bozuklukla ilişkili, orta - şiddetli manik atakların tedavisi.
- Psikotik bozukluk veya bipolar I bozukluğun manik atakları ile ilişkili akut psikomotor ajitasyon tedavisi.
- Farmakolojik olmayan tedavilerin başarısız olduğu ve kendisine veya bir başkasına zarar verme riski bulunan, orta - şiddetli Alzheimer demans ve vasküler demans bulunan hastalarda inatçı saldırganlık ve psikotik semptomların tedavisi.
- Eğitim, psikolojik ve diğer farmakolojik tedavilerin başarısız olmasından sonra şiddetli bozukluk bulunan hastalarda Tourette sendromu dahil tik bozukluklarının tedavisi.
- Diğer tıbbi ürünlerin etkisiz olduğu veya tolere edilemediği Huntington hastalığında hafif-orta şiddetli kore tedavisi.

Çocuk hastalarda:

Aşağıdaki durumların tedavisinde:

- Diğer farmakolojik tedavilerin başarısız olduğu ya da tolere edilemediği, 13-17 yaş arası ergenlerdeki şizofreni

- Diğer farmakolojik tedavilerin başarısız olduğunda veya tolere edilemediği, 6-17 yaş arası otizm veya yaygın gelişim bozukluğu bulunan çocuklar ve ergenlerde inatçı, şiddetli saldırganlık
- Eğitim, psikolojik ve diğer farmakolojik tedavilerin başarısız olmasından sonra şiddetli bozukluk bulunan 10-17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde Tourette sendromu dahil tik bozuklukları

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Daha sonra hastanın yanıtına göre ayarlanabilen düşük bir başlangıç dozu önerilir. Hastalarda her zaman minimum etkili dozla devam edilmelidir (bkz. Bölüm 5.2)

Oral çözelti

Tablo 1'de NORODOL® oral çözelti için doz öneriler sunulmuştur.

Tablo 1: 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar için haloperidol doz önerileri

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tedavisi • Oral yoldan tek veya 2'ye bölünmüş dozda 2 ila 10 mg/gün. İlk şizofreni atağını geçiren hastalar genellikle 2 ila 4 mg/gün dozuna yanıt verirken birden fazla şizofreni atağı geçiren hastalar 10 mg/güne varan dozlara gereksinim duyabilir. • Doz ayarlamaları 1 ila 7 günde aralıklarla yapılabilir • 10 mg/gün üzerindeki dozların hastaların büyük kısmında düşük dozlardan daha üstün olduğu gösterilememiştir ve ekstra-piramidal semptomların görülme sıklığında artışa neden olabilir. 10 mg/gün üzerindeki dozlar düşünüldüğünde, fayda-risk bireysel bazda değerlendirilmelidir. • Maksimum doz 20 mg/gündür çünkü daha yüksek dozlarda güvenlik kaygıları klinik yarardan ağır basar.
Farmakolojik olmayan tedavilerin başarısız olduğu durumlarda akut deliryum tedavisi • Tek veya 2-3 bölünmüş doz şeklinde oral yoldan 1 ila 10 mg/gün. • Tedavi mümkün olan düşük dozda başlanmalıdır ve ajitasyon devam ederse doz maksimum 10 mg/gün olmak üzere 2 ila 4 saat aralıklarla yapılan artışlarla ayarlanmalıdır.
Bipolar I bozukluk ile ilişkili orta şiddetli-şiddetli manik atakların tedavisi • Tek veya 2 bölünmüş doz olarak oral yoldan 2-10 mg/gün. • Doz ayarlamaları 1-3 gün aralıklarla yapılabilir. • 10 mg/gün üzerindeki dozların hastaların büyük kısmında düşük dozlardan daha üstün olduğu gösterilememiştir ve ekstra-piramidal semptomların görülme sıklığında artışa neden olabilir. 10 mg/gün üzerindeki dozlar düşünüldüğünde, fayda-risk bireysel bazda değerlendirilmelidir.

• Maksimum doz 15 mg/gündür çünkü daha yüksek dozlarda güvenlik kaygıları klinik yarardan ağır basar. • Tedavinin erken dönemlerinden itibaren NORODOL® kullanımına devam edilip edilmeyeceği konusu değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).
Psikotik bozukluk veya bipolar I bozukluğun manik atakları ile ilişkili akut psikomotor ajitasyon tedavisi • Oral yoldan 5 ila 10 mg; gerekli ise, maksimum 20 mg/gün olmak üzere, 12 saat sonra tekrar edilir. • Tedavinin erken dönemlerinden itibaren NORODOL® kullanımına devam edilip edilmeyeceği konusu değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4). • Haloperidol intramüsküler enjeksiyondan geçiş yaparken, oral yoldan NORODOL® 1:1 doz dönüşüm oranı ile başlanmalı ve ardından klinik yanıtı göre doz ayarlaması yapılmalıdır.
Farmakolojik olmayan tedavilerin başarısız olduğu durumlarda, orta şiddetli-şiddetli Alzheimer demans ve vasküler demans bulunan hastalarda inatçı saldırganlık ve psikotik semptomların tedavisi ve kendine veya başkalarına zarar verme riski varlığında tedavi • Tek veya 2 bölünmüş doz şeklinde oral yoldan 0,5 ila 5 mg/gün. • Doz ayarlamaları 1-3 gün aralıklarla yapılabilir. • 6 hafta içinde sürekli tedavi gereksinimi yeniden değerlendirilmelidir.
Eğitim, psikolojik ve diğer farmakolojik durumların başarısız olmasından sonra şiddetli bozukluk bulunan hastalarda Tourette sendromu dahil tik bozukluklarının tedavisi • Tek veya 2 bölünmüş doz şeklinde oral yoldan 0,5 ila 5 mg/gün. • Doz ayarlamaları 1-7 gün aralıklarla yapılabilir. • Her 6 ila 12 ayda bir sürekli tedavi gereksinimi yeniden değerlendirilmelidir.
Diğer tıbbi ürünler etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda, Huntington hastalığında hafif-orta şiddetli kore tedavisi • Tek veya 2 bölünmüş doz şeklinde oral yoldan 2 ila 10 mg/gün. • Doz ayarlamaları 1 – 3 günde bir yapılmalıdır.

Oral çözelti:

Oral şırınga ile birlikte şişedeki NORODOL® oral çözeltide 0,5 mg veya üzeri tek dozlarda (0,25 mL veya üzerine eşdeğer) kullanım amaçlanmıştır.

NORODOL® oral çözelti kullanarak verilen tek dozu elde etmek için gerekli miktar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: NORODOL® oral çözelti (2 mg/ml) için dönüşüm tablosu

mg haloperidol	mL NORODOL®
0,1 mg	-
0,2 mg	-
0,3 mg	-
0,4 mg	-
0,5 mg	0,25 ml
1 mg	0,50 ml
2 mg	1 ml
5 mg	2,5 ml
10 mg	5 ml
15 mg	7,5 ml
20 mg	10 ml

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Dozun uygulanmasını kolaylaştırmak için su ile karıştırılabilir ama başka herhangi bir sıvı ile karıştırılmamalıdır. Seyreltilen çözelti hemen alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek bozukluğunun haloperidol farmakokinetiği üzerine etkisi incelenmemiştir. Doz ayarlaması önerilmez ama böbrek bozukluğu bulunan hastaları tedavi ederken dikkatli olunması önerilir. Bununla birlikte, şiddetli böbrek bozukluğu bulunan hastalar, sonrasında böbrek bozukluğu bulunmayan hastalara kıyasla daha küçük artışlar ve daha uzun aralıklar ile ayarlamalar ile daha düşük başlangıç dozuna gereksinim duyabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer bozukluğunun haloperidol farmakokinetiği üzerine etkisi incelenmemiştir. Haloperidol karaciğerde yoğun biçimde metabolize olduğu için, başlangıç dozunun yarıya düşürülmesi ve karaciğer bozukluğu bulunmayan hastalara kıyasla daha küçük artışlar ve daha uzun aralıklar ile dozun ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Çocuklarda kullanım:

NORODOL® oral çözelti için doz önerileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Çocuk hastalarda haloperidol doz önerileri

Diğer farmakolojik tedaviler başarısız olduğunda veya tolere edilemediğinde, 13-17 yaş arası ergenlerdeki şizofreninin tedavisi
• Önerilen doz, oral yoldan tercihen bölünmüş dozlar (günde 2 ila 3 kez) uygulanan 0,5-3 mg/gündür • 3 mg/günün üzerindeki dozlar düşünüldüğünde, bireysel fayda-riskin değerlendirilmesi önerilir. • Önerilen maksimum doz 5 mg/gündür.

• Tedavi süresi bireysel olarak incelenmelidir.
Diğer farmakolojik tedaviler başarısız olduğunda veya tolere edilemediğinde, 6-17 yaş arası otizm veya yaygın gelişim bozukluğu bulunan çocuklar ve ergenlerde inatçı, şiddetli saldırganlık tedavisi • Önerilen doz, 6-11 yaş arası çocuklarda oral yollardan tercihen bölünmüş dozlar (günde 2 ila 3 kez) uygulanan 0,5-3 mg/gün ve 12-17 yaş arası ergenlerde 0,5 - 5 mg/gündür. • 6 hafta içinde sürekli tedavi gereksinimi yeniden değerlendirilmelidir
Eğitim, psikolojik tedaviler ve diğer farmakolojik tedavilerin başarısız olmasından sonra şiddetli bozukluk bulunan çocuklar ve ergenlerde Tourette sendromu dahil tik bozuklukları • Önerilen doz, 12-17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde oral yollardan tercihen bölünmüş dozlar (günde 2 ila 3 kez) uygulanan 0,5- 3 mg/gündür. • 6-12 ayda bir sürekli tedavi gereksinimi yeniden değerlendirilmelidir.

Endikasyonlarda tanımlanan yaşların altındaki çocuklarda NORODOL® oral çözeltinin güvenliliği ve etkinliği ortaya konmamıştır. 3 yaş altı çocuklar için veri bulunmamaktadır.

Yaşlılarda kullanım:

Tourette sendromu da dahil olmak üzere tik bozukluklarının tedavisinde oral haloperidol ile yapılan klinik çalışmalara 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmemiştir.

Yaşlı hastalarda haloperidol için aşağıdaki başlangıç dozları önerilir:

- Farmakolojik olmayan tedavilerin başarısız olduğu durumlarda, orta şiddetli-şiddetli Alzheimer demans ve vasküler demans bulunan hastalarda inatçı saldırganlık ve psikotik semptomların tedavisi ve kendine veya başkalarına zarar verme riski varlığında tedavi-0,5 mg/gün.
- Tüm diğer endikasyonlar-en düşük erişkin dozunun yarısı.

Haloperidol dozu hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır. Yaşlı hastalarda dozun dikkatlice ve kademeli olarak artırılması önerilir.

Yaşlı hastalarda maksimum doz 5 mg/gündür.

5 mg/gün üzerindeki dozlar daha yüksek dozlara tolerans gösteren hastalarda ve hastanın bireysel fayda-risk profili yeniden incelendikten sonra değerlendirilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık
- Koma hali
- Merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu

- Parkinson hastalığı
- Lewy cisimcikleri bulunan demans
- İlerleyici supranükleer palsi
- QTc aralığında bilinen uzama veya konjenital uzun QT sendromu
- Yakın zamanda akut miyokard infarktüsü
- Dekompanze kalp yetmezliği
- Ventriküler aritmi veya torsades de pointes öyküsü
- Düzeltilmemiş hipokalemi
- QT aralığını uzatan tıbbi ürünler ile eş zamanlı tedavi (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Demanslı yaşlılarda artan ölüm oranı

Haloperidolü de kapsayan antipsikotik ilaçlar alan psikiyatrik hastalarda, ani ölüm vakaları rapor edilmiştir.

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar, demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Antipsikotiklerle tedavi edilen demansla ilişkili psikoza olan yaşlı hastalar, artan ölüm riski altındadır. Çoğunluğu atipik antipsikotik ilaçlar alan hastalarda yapılan 17 plasebo-kontrollü çalışma analizlerinde (tipik süre 10 hafta), ilaçla tedavi edilen hastaların, plasebo alan hastalara göre ölüm riskinin 1,6 ila 1,7 kat arasında olduğu ortaya çıkmıştır. 10 haftalık yapılan kontrollü çalışmalar sonunda, % 2,6 ölüm oranı olan plasebo grubundakiler ile karşılaştırıldığında, ilaçla tedavi edilen hastalardaki ölüm oranı % 4,5 dir. Her ne kadar ölüm nedenleri çeşitli ise de; çoğu ölümlerin kardiyovasküler (örn. kalp yetmezliği, ani ölüm) veya doğal enfeksiyon kökenli (pnömoni) olduğu görülmektedir. Gözlemsel çalışmalar, yaşlı hastaların haloperidol ile tedavisinin de artmış mortalite ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Bu ilişkinin, atipik antipsikotik tıbbi ürünlere kıyasla haloperidol için daha güçlü olabileceği, tedaviye başladıktan sonraki ilk 30 günde en belirgin olduğu ve en az 6 ay boyunca devam ettiği görülmektedir. Bu durumun, hastaların özelliklerinin aksine ne ölçüde tıbbi ürün ile ilişkilendirilebileceği henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

Kardiyovasküler etkiler

Ani ölüme ek olarak, haloperidol ile QTc uzaması ve/veya ventriküler aritmiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Bu olayların için riski yüksek dozlarda, yüksek plazma konsantrasyonunda, yatkın hastalarda veya özellikle intravenöz uygulama olmak üzere parenteral kullanımda artmış görünmektedir.

Bradikardi, kalp hastalığı, QTc uzaması için pozitif aile öyküsü veya ciddi alkol maruziyeti öyküsü bulunan hastalarda dikkat edilmesi önerilir. Plazma konsantrasyonu yüksek olabilecek hastalarda (bkz. Bölüm 4.4; CYP2D6 metabolizması zayıf hastalar) da dikkat edilmesi önerilir.

Tedavi öncesinde bazal EKG önerilir. Tedavi sırasında tüm hastalarda QTc aralığında uzama ve ventriküler aritmiler için EKG izlemi gereksinimi değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında, QTc uzamışsa, dozun düşürülmesi önerilir ama QTc 500 ms'den uzun ise haloperidol tedavisi sonlandırılmalıdır.

Hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları ventriküler aritmi riskini artırır ve haloperidol ile tedaviye başlamadan önce düzeltilmelidir. Bu yüzden, bazal ve periyodik elektrolit izlemi önerilir.

Taşikardi ve hipotansiyon (ortostatik hipotansiyon dahil) da bildirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Hipotansiyon veya ortostatik hipotansiyon sergileyen hastalarda haloperidol uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Serebrovasküler olaylar

Demans popülasyonunda yapılan randomize, plasebo-kontrollü çalışmalarda, bazı atipik antipsikotikler ile serebrovasküler advers olaylar için yaklaşık 3 kat risk artışı vardı. Herhangi bir antipsikotiğe maruz kalan yaşlı hastalarda inme oranının bu türden tıbbi ürünlere maruz kalmayanlardaki inme oranının karşılaştıran gözlemsel çalışmalar maruz kalan hastalarda inme oranında artış saptadı. Bu artış haloperidol dahil tüm butirofenonlar ile daha yüksek olabilir. Bu risk artışının mekanizması bilinmemektedir. Diğer hasta popülasyonları için risk artışı dışlanamaz. NORODOL® inme için risk faktörü bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Nöroleptik malign sendrom (NMS)

Haloperidol nöroleptik malign sendromla ilişkilidir: hipertermi, yaygın kas rijiditesi, otonom instabilite, bilinç değişikliği ve serum kreatinin düzeyinde artış ile karakterize, nadir bir idiyosenkratik yanıt. Hipertermi sıklıkla bu sendromun erken bir göstergesidir. Antipsikotik tedavi hızlı bir şekilde bırakılmalı ve hasta uygun destekleyici tedavi ve dikkatli gözetim altında tutulmalıdır.

Tardif diskinezi

Uzun dönem tedavi altındaki ya da tedaviyi bırakma sonrasındaki bazı hastalarda tardif diskinezi görülebilir. Bu sendrom temel olarak ritmik istemsiz dil, yüz, ağız ya da çene hareketleri ile karakterize edilir. Hastalık belirtileri bazı hastalarda kalıcı olabilir. Tedavi değiştirilirse, dozaj arttırılırsa ya da farklı bir antipsikotik ilaç ile değiştirilirse bu sendrom maskelenebilir. Tardif diskineziye ait belirtiler ve semptomlar görülürse, NORODOL® dahil tüm antipsikotiklerin bırakılması düşünülmelidir.

Ekstrapiramidal semptomlar

Ekstrapiramidal semptomlar (örneğin, tremor, rijidite, hipersalivasyon, bradikinezi, akatizi, akut distoni) gelişebilir. Haloperidol kullanımı sübjektif olarak hoş olmayan veya sıkıntı verici huzursuzluk ve hareket etme gereksinimi, eşlik eden oturmama veya hareketsiz duramama ile karakterize akatizi gelişimi ile ilişkilidir. Bu durum tedavinin ilk birkaç haftasında gelişmesi olasıdır. Bu semptomların geliştiği hastalarda, doz artışı zarar verebilir.

Akut distoni haloperidol ile tedavinin ilk birkaç gününde gelişebilir ama geç başlangıç veya doz artışları sonrası ortaya çıkışı da bildirilmiştir. Distonik semptomlar tortikolis, yüz buruşturma, trismus, dilin sarkması ve okülogyral kriz dahil anormal göz hareketlerini kapsar ama bunlarla sınırlı değildir. Erkekler ve daha genç hasta grupları bu tür reaksiyonları yaşama açısından daha büyük risk altındadır. Akut distoni tıbbi ürünün kesilmesini gerektirebilir.

Gerektiğinde, ekstra-piramidal semptomların yönetilmesi için antikolinerjik tipe anti-Parkinson tıbbi ürünler reçete edilebilir ama önlem olarak rutinde reçete edilmesi önerilmez. Anti-Parkinson tıbbi ürün ile eş zamanlı tedavi gerekli ise, atılımı haloperidolden hızlı ise, ekstra-piramidal semptom gelişimi veya şiddetlenmesinden kaçınmak için haloperidolün kesilmesinden sonra devam edilebilir. Anti-Parkinson tıbbi ürünler dahil antikolinerjik tıbbi ürünler haloperidol ile aynı zamanda uygulandığında olası göz içi basınç artışı dikkate alınmalıdır.

Nöbetler / Konvülsiyon

NORODOL® tarafından tetiklenebilen nöbetler bildirilmiştir. Epilepsi hastalarında ve konvülsiyona zemin hazırlayan durumlarda (örn. alkolün bırakılması ve beyin hasarı) dikkatli olunması tavsiye edilir.

Hepatobiliyer hastalık

NORODOL® karaciğerde metabolize olur, karaciğer hastalarında dikkat edilmesi tavsiye edilir (bkz Bölüm 4.2 ve 5.2). Karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da hepatit (en sık kolestatik hepatit), izole vakalarda bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.8).

Endokrin sistem hastalığı

Tiroksin NORODOL® toksisitesine neden olabilir. Hipertiroidizmli hastalardaki antipsikotik tedavisi yalnızca çok dikkat edildiğinde yapılmalıdır ve her zaman ötiroid duruma erişmek için yapılan tedavi eşliğinde yapılmalıdır.

Antipsikotik nöroleptik ilaçların hormonal etkileri: Galaktoreye, jinekomasti ve oligo ya da amenoreye sebep olabilen hiperprolaktinemi gelişebilir (bkz Bölüm 4.8). Doku kültürü çalışmaları, insan meme tümörlerindeki hücre büyümesinin prolaktin tarafından uyarılabileceğini göstermektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda antipsikotiklerin uygulanmasıyla insan meme tümörleri arasında açık bir ilişki gösterilemese de meme tümörü hikayesi olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. NORODOL®, önceden hiperprolaktinemisi olan hastalarda ve olası prolaktine bağımlı tümörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.3). Çok seyrek olarak hipoglisemi vakaları ve uygun olmayan ADH sekresyon sendromu bildirilmiştir.

Venöz Tromboembolizm

Antipsikotiklerle venöz tromboembolizm (VTE) vakaları rapor edilmiştir. Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar sıklıkla VTE için kazanılmış risk faktörleriyle başvurdıklarından, VTE için olası tüm risk faktörleri NORODOL® ile tedavi öncesinde ve sırasında tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Tedaviye yanıt ve tedavinin kesilmesi

Şizofrenide antipsikotik ilaç tedavisine olan yanıt gecikebilir. Eğer ilaç kullanımı bırakılırsa, semptomlar birkaç hafta veya ay süresince ortaya çıkmayabilir. Çok nadir olarak, yüksek doz kullanılan antipsikotik ilaçların ani kesilmesine bağlı bulantı, kusma ve uykusuzluk gibi çekilme semptomları bildirilmiştir. Bu nedenle ilacın azaltılarak kesilmesi önerilir.

Depresyon Hastaları

Haloperidol depresyonun baskın olduğu hastalarda tek başına kullanılmamalıdır. Depresyon ve psikozun birlikte görüldüğü durumlarda antidepresanlar ile kombine edilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Maniden depresyona geçiş

Bipolar bozukluğun manik dönemlerinin tedavisinde, hastaların maniden depresyona geçme riski vardır. Hastaların depresif bir döneme geçişini ve buna bağlı intihar davranışları gibi riskleri izlemek, böyle bir geçiş gerçekleştiğinde müdahale edebilmek için önemlidir.

CYP2D6'nın zayıf metabolizörleri

NORODOL®, sitokrom P450 (CYP) 2D6'yı kötü metabolize eden ve aynı anda bir CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda mevcut güvenlik verileri, tardif diskinezi ve sedasyon da dahil olmak üzere ekstrapiramidal semptomlar gelişme riski olduğunu göstermektedir. Uzun dönem güvenlik verileri sınırlıdır.

NORODOL® metil paraben (E218), propil paraben (E216) içerir. Alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir. NORODOL® her 1 ml dozaj başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer QT aralığını arttıran ilaçlar ile haloperidol birlikte kullanıldığında Torsades de pointes'i, kapsayan ventriküler aritmi riskini arttırabilir. Bu sebeple bu ürünlerle kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Sınıf 1A antiaritmikler (kinidin, dizopramid gibi) ve Sınıf III antiaritmikler (amiodaron, sotalol, dofetilid, dronedaron ve ibutilid gibi), bazı antidepresanlar (sitalopram, essitalopram gibi), bazı antibiyotikler (azitromisin, klaritromisin, eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin, telitromisin gibi), diğer antipsikotikler (fenotiyazin türevleri, sertindol, pimozid, ziprasidon gibi), bazı antifungaller (pentamidin gibi), bazı antimalaryaller (halofantrin gibi), bazı gastrointestinal tıbbi ürünler (dolasetron gibi), kanserde kullanılan bazı tıbbi ürünler (örn. toremifen, vandetanib), bazı diğer tıbbi ürünler (örn. bepridil, metadon) örnek olarak verilebilir. Bu liste genişletilebilir.

Elektrolit dengesizliğine sebep olan ilaçlar ile birlikte kullanımı ventriküler aritmi riskini artırabilir ve tavsiye edilmez. (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Haloperidol plazma konsantrasyonlarını artırabilecek tıbbi ürünler

Haloperidol çeşitli yollarla metabolize edilir (bkz. Bölüm 5.2). Başlıca yollar glukuronidasyon ve keton redüksiyonudur. Sitokrom P450 enzim sistemi de (özellikle CYP3A4 ve daha az ölçüde CYP2D6 olmak üzere) sürece dahil olur. Bu metabolizma yollarının başka bir tıbbi ürün tarafından inhibe edilmesi veya CYP2D6 enzim aktivitesinin azalması, haloperidol konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 5.2). Sınırlı ve bazen çelişkili bilgilere dayanarak haloperidol plazma konsantrasyonlarındaki potansiyel artış CYP3A4 ve/veya CYP2D6 inhibitörü ile birlikte verildiğinde % 20 ila % 40 arasında olabilir, ancak bazı durumlarda bu artışların %100'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Klinik deneylerde veya ilaç etkileşim mekanizmalarında alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakonavir, verapamil, vorikonazol gibi CYP3A4 inhibitörleri; bupropion, klorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin, venlafaksin gibi CYP2D6 inhibitörleri; fluoksetin, ritonavir gibi kombine CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörleri veya mekanizması belirlenemeyen buspiron ile haloperidol birlikte uygulandığında haloperidol plazma konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir.

Artan haloperidol plazma konsantrasyonları, QTc uzaması dahil advers olay riskinin artmasına neden olabilir (bkz bölüm 4.4). Haloperidol, metabolik inhibitör ketokonazol (400 mg/gün) ve paroksetin (20 mg/gün) kombinasyonu ile birlikte uygulandığında QTc artış görülmüştür.

Haloperidolu bu tür tıbbi ürünlerle birlikte alan hastaların, haloperidolün artan veya uzamış farmakolojik etkilerinin belirtileri veya semptomları açısından izlenmesi ve gerekli görüldüğünde NORODOL® dozunun azaltılması önerilir.

Haloperidol plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek tıbbi ürünler

NORODOL® tedavisine karbamazepin, fenobarbital, rifampisin, fenitoin ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) gibi enzim indükleyici ilaçlar eklenerek yapılan uzun dönem tedavilerde, haloperidolün plazma seviyelerinde önemli derecede azalma görülür. Tedaviden birkaç gün sonra enzim indüksiyonu gözlemlenebilir. Maksimum enzim indüksiyonu genellikle 2 hafta içinde görülür ve tedavinin sonlandırıldıktan sonra aynı süre boyunca devam edebilir. Bu sebeple, kombinasyon tedavisi boyunca NORODOL® dozu gerekli olduğunda ayarlanmalıdır. Bu ilaçlar durdurulduğunda NORODOL®'un dozunu azaltmak gerekebilir.

Glukuronidasyonu önleyen bir ilaç olarak bilinen sodyum valproat, haloperidol konsantrasyonunu etkilemez.

Haloperidolün diğer ilaçlar üzerine etkileri

Diğer nöroleptiklerde olduğu gibi NORODOL® alkol, hipnotik, sedatif ya da güçlü analjezikler gibi MSS depresanlarının etkisini artırabilir. Metildopa ile birlikte kullanıldığında MSS üzerine etkisinin arttığı bildirilmiştir.

Haloperidol adrenalın ve diğerk sempatomimetik ajanların (örneğin amfetaminler gibi uyarıcılar) etkisini antagonize edebilir ve guanetidin gibi adrenerjik blokör ajanların kan basıncını düşürücü etkisini tersine çevirebilir.

Haloperidol, levodopa ve diğerk dopamin agonistlerinin etkisini antagonize edebilir.

Haloperidol CYP2D6 inhibitörüdür. NORODOL® trisiklik antidepresanların (örneğin imipramin, desipramin) metabolizmasını önleyebilir, böylece bu ilaçların plazma seviyeleri artar.

Diğerk etkileşimler

Nadir vakalarda, lityum ve haloperidol kombinasyonunda ensefalopati, ekstrapiramidal semptomlar, tardif diskinezi, nöroleptik malign sendrom, akut beyin sendromu ve koma rapor edilmiştir. Bu semptomların çoğı geri dönüşümlüdür. Bu vakaların, belirgin klinik durum mu yoksa NMS ve/veya lityum zehirlenme vakası mı olduğu tartışmalıdır. Eğer bu tür semptomlar meydana gelirse, tedavi acilen durdurulmalıdır.

Antikoagulan fenindiyon'un etkilerinin antagonizması bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütölmemiştir.

Pediyatrik popölasyon:

Pediyatrik popölasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütölmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Gebelik dönemi

Gebelerde yapılan orta düzeydeki (400'den fazla gebelik sonucu) veriler, haloperidolün malformasyonlara ya da fetal/yeni doğan toksisiteye yol açmadığını göstermektedir. Ancak, haloperidol maruziyeti sonrası doğum kusurlarına dair bazı izole vakalar bildirilmiştir; bu vakalar çoğunlukla diğerk ilaçlarla kombinasyon halinde görölmüştür. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi görölmüştür (bkz. bölüm 5.3). Önleyici bir tedbir olarak, gebelik döneminde NORODOL® kullanmaktan kaçınılması önerilir.

Gebeliğın üçüncü trimestrinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değışebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar ajitasyon, hipertoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle yenidoğan bebeklerin dikkatle takip edilmesi önerilir.

Laktasyon dönemi

Haloperidol anne sütüne geçmektedir. Haloperidol ile tedavi edilen annelerin emzirdiği yenidoğanların plazmasında ve idrarında az miktarda haloperidol tespit edilmiştir. Haloperidolün emzirilen bebeklerdeki etkilerine ilişkin yeterli bilgi yoktur. Emzirmenin çocuğa sağladığı faydalar ve NORODOL® tedavisinin kadına sağladığı yararlar dikkate alınarak, emzirmenin devam edilmemesine ya da NORODOL® tedavisinin sonlandırılmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Haloperidol prolaktin seviyelerini artırır. Hiperprolaktinemi, hipotalamik GnRH'yi baskılayabilir ve bu da hipofiz gonadotropin salgısını azaltabilir. Bu durum hem kadınlarda hem de erkeklerde gonadal steroidogenezi bozarak üreme fonksiyonuna zarar verebilir (bkz. bölüm 4.4).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NORODOL®'ün araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta düzeyde etkisi vardır. Tedavinin başlangıcında ve özellikle yüksek dozlarda, bir derece sedasyon veya dikkat bozukluğu meydana gelebilir. Alkolle birlikte bu etkiler artmaktadır. Hastalar, dikkat gerektiren araç ve makine kullanımı gibi aktivitelerden duyarlılıkları belli oluncaya kadar uzak durmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler tüm haloperidolün formülasyonlarını kapsamaktadır.

Plasebo kontrollü 3 klinik çalışmaya katılan, haloperidol ile tedavi edilen 284 gönüllü ve çift kör aktif karşılaştırmalı kontrollü 16 klinik çalışmaya katılan, haloperidol ile tedavi edilen 1295 gönüllü üzerinde yapılan çalışmalarda haloperidolün güvenliği değerlendirilmiştir. Yapılan bu klinik çalışmalara göre en yaygın bildirilen (% insidans) yan etkiler: Ekstrapiramidal bozukluklar (% 34), insomnia (% 19), ajitasyon (% 15), hiperkinezi (% 13), baş ağrısı (% 12), psikotik bozukluk (% 9), depresyon (% 8), kilo artışı (% 8), titreme (% 8), hipertoni (7%), ortostatik hipotansiyon (% 7), distoni (6%) ve somnolans (% 5).

Ek olarak, haloperidol dekanotatın güvenliği, 3 karşılaştırma çalışmasına katılan 410 hastada (1'i haloperidol dekanotatı flufenazin ile karşılaştırdı ve 2'si dekanotat formülasyonunu oral haloperidol ile karşılaştırdı), 9 açık etiketli çalışmada ve 1 doz yanıt çalışması ile değerlendirildi.

Yukarıda ve aşağıda bahsi geçen yan etkiler klinik çalışmalardan ve haloperidolün kullanımı ile ilgili pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilmiştir.

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 4: Advers reaksiyonlar

	Çok Yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$);	Yaygın Olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$)	Çok seyrek ($\leq 1/10.000$)	Bilinmeyen
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökopeni		Agranülositoz, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni
Bağıışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensivite		Anaflaktik reaksiyonlar,
Endokrin hastalıkları				Hiperprolaktinemi	Uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyonu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları					Hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Ajitasyon, İnsomnia	Depresyon, psikotik bozukluklar	Konfüzyonel durum, Libido azalması, libido kaybı, huzursuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Ekstrapiramidal bozukluklar, hiperkinezi, baş ağrısı	Tardif diskinezi, distoni, diskinezi, akatizi, bradikinezi, hipokinezi, hipertoni, somnolans, tremor, sersemlik	Konvülziyon, Parkinsonizm, sedasyon, istemsiz kasılma	Motor disfonksiyon, nöroleptik malign sendrom, nistagmus	Akinezi, dişli çark sertliği, maske yüz
Göz hastalıkları		Görsel rahatsızlık	Bulanık görme		
Kardiyak hastalıkları			Taşikardi		Ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes, ventriküler taşikardi, ekstrasistol

Vasküler hastalıklar		Ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Dispne	Bronkospazm	Larenks ödemi, laringospazm
Gastrointestinal hastalıklar		Konstipasyon, ağızda kuruluk, tükürük hipersekresyonu, kusma, bulantı			
Hepato-bilier hastalıklar		Anormal karaciğer fonksiyon testi	Hepatit, sarılık		Akut hepatik yetmezlik, kolestazis
Deri ve derialtı doku hastalıklar		Döküntü	Fotosensitivite reaksiyonu, ürtiker, kaşıntı, hiperhidrozis		Lökositoklastik vaskülit, ekzfoliyatif dermatit, anjiyoödem
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Tortikoliz, kas gerginliği, kas spazmı, iskelet kası sertliği	Trismus, kas çekilmesi	Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Üriner retansiyon			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Erektile disfonksiyon	Amenore, dismenore, galaktore, meme rahatsızlığı, meme ağrısı	Menoraji, menstrual bozukluk, seksual disfonksiyon	Jinekomasti, priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Yürüyüş bozukluğu, hipertermi, ödem		Ani ölüm, yüz ödemi, hipotermi
Laboratuvar sonuçları		Kilo artışı, kilo azalması		Elektrokardiyogram QT uzaması	

Ek bilgi:

Haloperidol ile elektrokardiyogramda QT uzaması, ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi), torsade de pointes, kalp durması ve ani ölüm bildirilmiştir.

Antipsikotiklerle birlikte pulmoner emboli ve derin ven trombozu vakaları da dahil olmak üzere venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiştir. Sıklığı bilinmemektedir.

Yenidoğanda ilaç yoksunluk sendromu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.6). Sıklığı bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Genellikle, haloperidolün doz aşımı göstergesi onun farmakolojik etkilerinin uzantısıdır. Bunlardan da en belirgin olanları hipotansiyon, sedasyon ve şiddetli ekstrapiramidal belirtilerdir. Ekstrapiramidal reaksiyon, kas sertliği ve genel veya lokalize bir titreme ile kendini gösterir. Çelişkili olarak hipotansiyondan ziyade hipertansiyon meydana gelebilir.

Hasta solunum depresyonu ve şok durumu yaratacak kadar ciddi hipotansiyon ile birlikte komada gözükebilir. Muhtemel QT uzamasına eşlik eden ventriküler aritmi riski düşünülmelidir.

Tedavisi

Haloperidolün spesifik bir antidotu yoktur. Tedavi destekleyicidir. Aktif kömürün etkinliği kanıtlanmamıştır. Diyaliz, haloperidolün sadece çok küçük miktarlarını uzaklaştırdığı için doz aşımı tedavisinde önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Koma halinde olan hastalar için, orofaringeal hava yolu veya endotrakeal tüp kullanılarak hava yolu açılmalıdır. Solunum depresyonu suni teneffüs gerektirebilir.

EKG normale dönene kadar EKG ve hayati belirtilerin izlenmesi önerilir. Ciddi aritmilerin uygun anti-aritmik önlemlerle tedavi edilmesi önerilir.

Hipotansiyon ve kollaps, intravenöz sıvılar, plazma veya konsantre albümin ve dopamin veya noradrenalin gibi vazopressör ajanlar kullanılarak tedavi edilmelidir. Adrenalin kullanılmamalıdır çünkü haloperidol varlığında şiddetli hipotansiyona neden olabilir.

Ciddi ekstrapiramidal semptom durumlarında, uygun anti Parkinson tedavisi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Psikoleptikler, Antipsikotikler, Butirofenon Türevi

ATC kodu: N05AD01

Haloperidol, butirofenonlar grubuna ait bir antipsikotiktir. Merkezi sinir sisteminde güçlü bir dopamin tip 2 (D2) reseptör antagonisti olup, önerilen dozlarda alfa-1 antiadrenerjik aktivitesi düşüktür ve antihistaminik veya antikolinergik aktivitesi yoktur.

Haloperidol, mezolimbik yolda dopaminerjik sinyalin engellenmesinin doğrudan sonucu olarak sanrıların ve halüsinasyonların bastırılmasını sağlar. Merkezi dopamin engelleme etkisi, bazal gangliyonlar (nigrostriatal yolak) üzerinde etkilidir. Haloperidol, etkili bir psikomotor sedasyon sağlayarak mani ve diğer ajitasyon sendromları üzerindeki olumlu etkisini açıklar.

Bazal gangliyonlar üzerindeki etkisi, muhtemelen istenmeyen ekstrapiramidal motor etkilerin (distoni, akatizi ve parkinsonizm) temelini oluşturmaktadır.

Haloperidolün, ön hipofizdeki laktotrop hücreler üzerindeki antidopaminergik etkileri, dopamin aracılı tonik prolaktin sekresyonu inhibisyonunun engellenmesi nedeniyle oluşan hiperprolaktinemiği açıklar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Haloperidolün tablet veya oral solüsyon şeklinde uygulanmasından sonra ortalama biyoyararlanımı % 60 ila % 70'tir. Haloperidolün pik plazma seviyeleri genellikle oral dozlamadan sonra 2 ila 6 saat içinde ulaşılmaktadır. Plazma konsantrasyonlarında bireyler arasında yüksek değişkenlik gözlemlenebilir. Tedavi başlangıcından itibaren 1 hafta içinde denge durumu sağlanmaktadır.

Dağılım:

Yetişkinlerde ortalama haloperidol plazma protein bağlanma oranı yaklaşık % 88 ila % 92'dir. Plazma protein bağlanmasında bireyler arasında yüksek değişkenlik gözlemlenebilir. Haloperidol, büyük dağılım hacminin gösterdiği gibi çeşitli doku ve organlara hızla dağılır (intravenöz dozlamadan sonra ortalama değerler 8 ila 21 l/kg). Haloperidol, kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir. Ayrıca plasentayı geçer ve anne sütüne geçiş yapar.

Biyotransformasyon:

Haloperidol karaciğerde metabolize edilir. İnsanlardaki başlıca haloperidol metabolizma yolları arasında glukuronidasyon, keton indirgenmesi, oksidatif N-demetilasyon ve piridinyum metabolitlerinin oluşumu yer alır. Haloperidol metabolitlerinin, aktivitesine anlamlı bir katkı sağladığı düşünülmemektedir; ancak, indirgenme yolu biyotransformasyonun yaklaşık % 23'ünü oluşturur ve haloperidolün indirgenmiş metabolitinin tekrar haloperidole dönüşümü tamamen göz ardı edilemez. Haloperidol metabolizmasında sitokrom P450 enzimleri CYP3A4 ve CYP2D6 rol alır. CYP3A4'ün inhibisyonu veya indüksiyonu ya da CYP2D6'nın inhibisyonu haloperidol metabolizmasını

etkileyebilir. CYP2D6 enzim aktivitesindeki azalma, haloperidol konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir."

Eliminasyon:

Haloperidolün terminal eliminasyon yarı ömrü, oral uygulamadan sonra ortalama 24 saattir (ortalama aralık 15 ila 37 saat). Ekstravasküler uygulamadan sonra haloperidolün görünen klerensi 0.9 ila 1.5 l/h/kg arasında değişir ve CYP2D6'nın zayıf metabolize eden bireylerinde düşüktür. CYP2D6 enzim aktivitesindeki azalma, haloperidol konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir. Şizofreni hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinde haloperidol klerensindeki bireyler arası değişkenlik (% varyasyon katsayısı) % 44 olarak tahmin edilmiştir. İntravenöz haloperidol uygulamasından sonra dozun % 21'i dışkıyla ve %33'ü idrarla atılmıştır. Dozun % 3'ünden daha azı idrarda değişmeden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Yetişkinlerde haloperidol dozu ile plazma konsantrasyonları arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Özel Popülasyonlar

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda, aynı dozu uygulanan genç yetişkinlere göre haloperidol plazma konsantrasyonları daha yüksektir. Küçük klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, yaşlı hastalarda haloperidolün daha düşük klirens ve daha uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar haloperidol farmakokinetiğinde gözlemlenen değişkenlik dahilindedir. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin haloperidolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Haloperidol dozunun yaklaşık üçte biri, çoğunlukla metabolitler halinde idrarla atılır. Uygulanan haloperidolün %3'ünden daha azı idrarda değişmeden atılır. Haloperidol metabolitlerinin etkinliğe önemli bir katkı yaptığı düşünülmemekle birlikte, haloperidolün indirgenmiş metaboliti için haloperidole geri dönüşümü tamamen göz ardı edilemez. Böbrek fonksiyon bozukluğunun haloperidol eliminasyonunu klinik olarak anlamlı ölçüde etkilemesi beklenmemekle birlikte, haloperidol ve indirgenmiş metabolitin uzun yarılanma ömrü ve birikme olasılığı nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda ve özellikle ciddi böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.2). Yüksek haloperidol dağılım hacmi ve yüksek protein bağlanması nedeniyle, diyaliz ile sadece çok küçük miktarlar uzaklaştırılır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer bozukluğunun haloperidolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliğinin haloperidolün farmakokinetiği üzerinde önemli etkileri olabilir, çünkü haloperidol karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olur. Bu nedenle, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması ve dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Maksimum 30 mg/gün'e kadar oral haloperidol dozları alan çeşitli bozuklukları (şizofreni, psikotik bozukluk, Tourette sendromu, otizm) olan 78 hastayı içeren pediyatrik çalışmalarda

sınırlı plazma konsantrasyonu verileri oluşturulmuştur. Bu çalışmalarda çoğunlukla 2 ila 17 yaş arasındaki çocuklar ve ergenler yer almıştır. Çeşitli zaman noktalarında ve çeşitli tedavi sürelerinden sonra ölçülen plazma konsantrasyonları ya tespit edilememiş ya da maksimum 44,3 ng/ml'ye kadar çıkmıştır. Yetişkinlerde olduğu gibi, plazma konsantrasyonlarında denekler arası yüksek değişkenlik gözlenmiştir. Yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha kısa yarılanma ömürlerine doğru bir eğilim vardı. Tikler ve Tourette sendromu için haloperidol tedavisi alan çocuklarda yapılan 2 çalışmada, pozitif yanıt 1 ila 4 ng/mL plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Terapötik konsantrasyonlar

Çok sayıda klinik çalışmadan elde edilen yayınlanmış verilere dayanarak, akut veya kronik şizofreni hastalarının çoğunda 1 ila 10 ng/mL plazma konsantrasyonlarında terapötik yanıt elde edilmektedir. Haloperidol farmakokinetiğindeki denekler arası yüksek değişkenliğin bir sonucu olarak hastaların bir alt kümesi daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyabilir.

Birinci evre şizofreni hastalarında, D2 reseptör doluluk ölçümlerine dayanarak ve %60 ila 80'lik bir D2 reseptör doluluk seviyesinin terapötik yanıt elde etmek ve ekstrapiramidal semptomları sınırlamak için en uygun olduğu varsayıldığı üzere, 0,6 ila 3,2 ng/mL kadar düşük konsantrasyonlarda terapötik yanıt elde edilebilir. Ortalama olarak, bu aralıktaki konsantrasyonlar günde 1 ila 4 mg'lık dozlarla elde edilecektir.

Haloperidol farmakokinetiğindeki ve konsantrasyon-etki ilişkisindeki denekler arası yüksek değişkenlik nedeniyle, maksimal terapötik yanıtın yarısına ulaşmak için 5 günlük bir gecikme süresi olduğunu gösteren veriler dikkate alınarak, hastanın yanıtına göre bireysel haloperidol dozunun ayarlanması önerilir. Bireysel vakalarda haloperidol kan konsantrasyonlarının ölçülmesi düşünülebilir.

Kardiyovasküler etkiler

QTc uzaması riski haloperidol dozu ve haloperidol plazma konsantrasyonları ile artar.

Ekstrapiramidal semptomlar

Ekstrapiramidal semptomlar terapötik aralıkta ortaya çıkabilir, ancak sıklığı genellikle terapötik konsantrasyonlardan yüksek dozlarda daha yüksektir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Erişilebilir kısıtlı bilgi bulunmasına rağmen kemirgenlerde, embriyo toksik etkilerinde olduğu gibi kısıtlı teratojenite ve fertilitiyi azaltma dışında herhangi bir spesifik zarar göstermez.

Haloperidolün karsinojenite çalışmasında dişi farelerde hipofiz bezi adenomlarında ve meme bezi karsinomlarında doza bağlı artışlar görülmüştür. Bu tümörlere uzun süreli dopamin D2 antagonistleri ve hiperprolaktinemi neden olabilir. Kemirgenlerdeki bu tümör bulgularının insanlardaki risk açısından önemi bilinmemektedir.

Birçok yayınlanmış in vitro çalışmada, haloperidolün kardiyak hERG (kalp kası hücresindeki bir iyon kanalı) kanalını bloke ettiği görülmüştür. Birkaç in vivo çalışmada, bazı hayvan modellerinde intravenöz haloperidol uygulaması, 0,3 mg/kg civarında dozlarda önemli QTc uzamasına neden olmuş ve klinik çalışmalarda hastaların çoğunda etkili olan 1 ila 10 ng/ml'lik terapötik plazma konsantrasyonlarından en az 7 ila 14 kat daha yüksek C_{max} plazma

seviyeleri üretmiştir. QTc'yi uzatan bu intravenöz dozlar aritmilere neden olmamıştır. Bazı hayvan çalışmalarında, 1 mg/kg veya daha yüksek intravenöz haloperidol dozları, klinik çalışmalarda hastaların çoğunda etkili olan terapötik plazma konsantrasyonlarından en az 38 ila 137 kat daha yüksek Cmaks plazma seviyelerinde QTc uzamasına ve/veya ventriküler aritmilere neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit

Metil paraben sodyum (E 219)

Propil paraben (E 216)

Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Cam şişe/ şeffaf damlalık (LDPE [Purell *PE* 1840 H]) / Beyaz kapak (HDPE [Purell ACP 6541 A])

Kutuda, emniyet halkalı, plastik kapaklı, 20 cc amber renkli damlalıklı şişe.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.

Kağıthane/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

129/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:05.09.1980

Ruhsat yenileme tarihi: 27.09.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ