

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORODOL® DEKANOAT 150 mg/3ml i.m. enjeksiyon için çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:	Haloperidol dekanoat	211,56 mg/3ml
	(150 mg Haloperidole eşdeğer)	
Yardımcı madde(ler):	Benzil alkol	36,0 mg/3ml
	Susam yağı	q.s 3 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Intramusküler enjeksiyon için çözelti.

Sarı renkli, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NORODOL® DEKANOAT, antipsikotiklerle uzun dönemli idame tedavisinin gerektiği örneğin şizofreni grubu psikotik bozukluklar gibi durumlarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

NORODOL® DEKANOAT, sadece yetişkinlerin kullanımı içindir. Çoğu hastada gluteal bölgeye derin kas içi enjeksiyon şeklinde uygulanarak bir aylık tedaviyi sağlamak amacıyla formüle edilmiştir. Ürün, intravenöz yolla uygulanmamalıdır.

Nöroleptik ilaçlara bireysel yanıtların farklı olması sebebiyle, dozlama bireye uygun olarak belirlenmelidir. Hatta, en uygunu dozlamaya yakın klinik gözetim altında başlanmalı ve doz ayarlanması bu şekilde yapılmalıdır.

Başlangıç dozunun miktarı, hem semptomların şiddetine hem de hastanın depo tedaviye başlamadan önce gereken oral tedavisinin miktarına bağlıdır. NORODOL® DEKANOAT, klinik olarak etkili olan minimum dozda kullanılmalıdır.

Başlangıç dozu olarak, her dört hafta için 50 mg önerilmektedir. Gerekli olduğunda doz her dört hafta 50 mg'lık artışlarla 300 mg'a kadar çıkarılabilir. Eğer klinik sebeplerle, 2 haftada bir kullanılan tedavi tercih edilmiş ise, bu dozlar yarıya düşürülmelidir.

Şiddetli semptomlar görülen veya idame tedavisinde büyük oral dozlara ihtiyaç duyulan hastalarda, NORODOL® DEKANOAT'ın yüksek dozda kullanımı gerekmektedir. Bununla birlikte, aylık 300 mg'dan fazla dozlardaki klinik deneyimler sınırlıdır.

Tek enjeksiyonda 3 ml'den fazla hacimlerdeki rutin uygulamalar, hasta için rahatsızlık verici olduğundan önerilmemektedir.

NORODOL® DEKANOAT, kas içine derin bir şekilde tercihen 5-6 cm uzunluğunda ve en az 21 gauge'lik enjeksiyon iğnesi yardımıyla enjekte edilir. Z-track yöntemi gibi iyi bir

enjeksiyon yöntemi uygulanarak, lokal reaksiyonlar ve enjeksiyon bölgesinden ilaç sızıntısı gibi durumlar azaltılabilir. Diğer tüm yağlı enjeksiyonlarda olduğu gibi enjeksiyondan önce aspirasyon ile intravenöz girişimin önlenmesini sağlamak önemlidir.

Daha önce oral nöroleptik ile tedavisini sürdüren hastalar için, başlangıç dozu ortalama şu şekilde belirlenir: Günde 500 mg kloropromazin ayda 100 mg NORODOL® DEKANOAT'a eşittir.

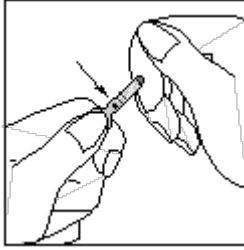
Daha önce flufenazin dekanoat veya flupentiksol dekanoat ile tedavi edilen hastaların geçişi için ortalama eşitlik şu şekildedir; iki haftada bir 25 mg flufenazin dekanoat veya 2 haftada bir 40 mg flupentiksol dekanoat ayda 100 mg haloperidol dekanoata eşittir. Bu doz her bir hastanın tedaviye yanıtına uygun olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

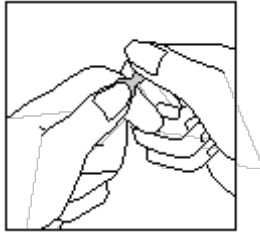
Gluteal bölgeye derin intramusküler enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Kullanmadan önce ellerinizde ampulü içeriğin geri çekilmesine ve dışarı taşmamasına yardımcı olmak için ısıtın.

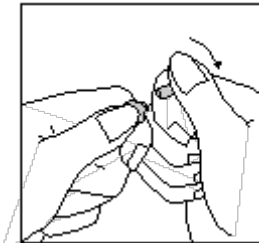
1. Ampulün büyük kısmını nokta işareti size dönük olacak şekilde başparmağınız ile işaret parmağınız arasında tutun.



2. Diğer elinizin işaret parmağını ampulün boynuna destek olmak için yerleştirin. Başparmağınızı aşağıda gösterildiği gibi nokta işaretini kapatacak biçimde yerleştirin.



3. İşaret parmaklarınızı birbirine yakın tutun, nokta işaretinin üzerinde aşağı doğru sıkıca basınç uygulayıp ampulü açın.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda yeterli veri bulunmadığından kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

NORODOL® DEKANOAT, sadece yetişkinlerin kullanımı içindir.

Geriatrik popülasyon:

Her 4 haftada bir 12,5 mg-25 mg gibi düşük dozlarda başlanması önerilir. Doz, sadece hastanın bireysel tedavi yanıtına göre artırılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Koma durumlarında, santral sinir sisteminin deprese olduğu (baskılandığı) durumlarda, parkinson hastalığında, haloperidole veya içindeki maddelerden birine (susam yağı içermektedir), hipersensitivitesi olduğu bilinen kişilerde, bazal gangliyon lezyonlarında kontrendikedir.

Yaygın olarak, diğer nöroleptiklerle birlikte, haloperidol nadir olarak QT süresinin uzamasına neden olabilir. Haloperidol kullanımı bu nedenle klinik olarak belirgin kardiyak sorunları örneğin yakın zamanlı akut miyokart enfaktüsü geçirmiş, kalp yetmezliği bulunan, sınıf IA ve sınıf III antiaritmik ilaçlarla tedavi edilen aritmisi bulunan, QTc intervali uzamış, ventriküler aritmi hikayesi veya Torsades de pointes klinik olarak belirgin bradikardisi olan, ikinci veya üçüncü derece kalp bloğu ve düzeltilmemiş hipokalemisi olan hastalarda kontrendikedir.

Haloperidol diğer QT uzatıcı ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Haloperidol de dahil antipsikotik ilaç alan psikiyatri hastalarında ani ölüm vakaları olduğu bildirilmiştir.

17 plasebo kontrollü çalışmada (ortalama 10 haftalık), atipik antipsikotik ilaçları alan hastaların büyük kısmında, ölüm riskinin, plasebo alan hastalardan 1.6 ila 1.7 arasında daha fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır. 10 haftalık bir kontrollü çalışma süresince, ölüm oranları karşılaştırıldığında, bu oran ilaç verilen hastalarda %4.5 iken plasebo grubunda %2.6 olmuştur.

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, atipik antipsikotik ilaçlara benzer olarak geleneksel antipsikotik ilaçlarla tedavinin de ölüm oranını artırdığını göstermektedir. Gözlemsel çalışmalarda artmış mortalite bulguları hastaların bazı özelliklerinin aksine antipsikotik ilaca bağlı olabilir, hangi ölçüde olduğu belli değildir.

Haloperidol dekanoat demansla ilişkili davranış bozukluklarının tedavisi için onaylanmamıştır.

Kardiyovasküler etki

Haloperidol kullanımında ani ölümlere ilişkin nadir raporlara ek olarak QT uzaması ve/veya ventriküler aritmi bildirilmiştir. Bu meyilli hastalarda ve yüksek dozlarda daha sıklıkla ortaya çıkar.

Haloperidol tedavisinin risk ve faydaları tedaviye başlamadan dikkatlice değerlendirilmelidir ve kalp hastalığı gibi ventrikül aritmisi olanların, aile hikâyesinde ani ölüm ve/veya uzamış QT'si olanların, düzeltilmemiş elektrolit rahatsızlığı, subarakhnoid kanaması, beslenme yetersizliği olanların, fazla alkol kullananların, özellikle tedavinin başlangıç safhasında plazma seviyelerini sabitlemek için EKG ve potasyum seviyeleri dikkatlice izlenmelidir.

NORODOL® DEKANOAT intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

Haloperidol, CYP2D6'yi yavaş metabolize ettiği bilinen hastalarda ve sitokrom P450 inhibitörleri'nin kullanımı süresince, dikkatli kullanılmalıdır. Antipsikotikler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Tüm hastalarda, özellikle yaşlılarda ve kendinde veya aile hikayesinde kalp hastalığı veya anormal kardiyak klinik bulguları olan hastalarda EKG öncelikli olarak önerilmektedir. Tedavi sırasında EKG izlenmesi (örn. doz artırımında); hastanın durumuna göre gerekli olabilir. Tedavi sürerken eğer QT süresi uzamış ise doz azaltılmalı ve eğer QTc 500 ms'yi geçerse haloperidol kesilmelidir.

Periyodik olarak elektrolitlerin izlenmesi özellikle diüretik alan hastalarda veya ilave başka hastalıklar için önerilmektedir.

Bazı atipik antipsikotiklerle demanslı popülasyonda yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, yaklaşık olarak 3 kat yüksek serebrovasküler yan etki görülmüştür.

Bu yüksek riskin mekanizması bilinmemektedir. Yüksek risk diğer antipsikotikler ve diğer hasta toplulukları için göz ardı edilemez. Haloperidol inme riski bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi NORODOL® DEKANOAT'da Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) ile ilişkilidir: Seyrek olarak kendine özgü bir yanıt ile hipertermi, genelleşmiş kas sertleşmesi, otonom instabilite, bilinç düzeyinde değişim şeklinde tanımlanır. Hipertermi genel olarak bu sendromun erken işaretidir. Antipsikotik tedavi hemen durdurulmalı, uygun destekleyici bir tedavi uygulanmalı ve hasta dikkatlice gözlenmelidir.

Tardif diskinezi

Tüm antipsikotik ajanlarda olduğu gibi, uzun dönemli tedavi gören veya tedavisi sonlandırılan bazı hastalarda tardif diskinezi görülebilir. Bu sendrom genel olarak dilin, yüzün, ağız veya çenenin ritmik olarak istemsiz hareketleriyle tanımlanır. Bu belirtiler bazı hastalarda kalıcı olabilir. Sendrom, tedaviye yeniden başlandığında, doz artırıldığında veya

farklı bir antipsikotik ilaca geçiş yapıldığında maskelenebilir. Tedavi en kısa zamanda durdurulmalıdır.

Ekstrapiramidal semptomlar

Tüm nöroleptiklerde ortak olarak tremor, kas katılığı, hipersalivasyon, bradikinezi, akatizi, akut distoni gibi ekstrapiramidal semptomlar görülebilir.

Gerekli olduğunda antikolinerjik tipteki antiparkinson ilaçlar reçete edilebilir ancak bu ilaçlar önleyici amaçla rutin olarak reçete edilmemelidir. Eş zamanlı antiparkinson tedavisi gerekli olduğunda, antiparkinson tedavisinde kullanılan ilacın atılımı haloperidole göre daha hızlı ise, ekstrapiramidal semptomların gelişimi ve şiddetlenmesinden kaçınmak amacıyla, tedaviye NORODOL DEKANOAT'ın kesilmesinden sonra da devam etmek zorunda kalınabilir. Doktorların, haloperidol dekanoat ve antiparkinson ilaçlar da dahil, antikolinerjik ilaçların eşzamanlı kullanılması durumunda, göz içi basıncının artış ihtimalini düşünmeleri gerekmektedir.

Nöbet/ Konvülsiyon

İnmenin NORODOL® DEKANOAT tarafından tetiklenebileceği bildirilmiştir. Epilepsisi olan hastalarda ve havaleye zemin hazırlayabilecek durumlarda (örn. alkol yoksunluğu ve beyin sarsıntısı) dikkatli olunmalıdır.

Hepatobiliyer hastalık

NORODOL® DEKANOAT karaciğer tarafından metabolize edildiğinden karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır. İstisnai vakalarda karaciğer fonksiyon anormallikleri veya çoğu kez kolestatik olmak üzere hepatit bildirilmiştir.

Endokrin sistem hastalığı

Tiroksin, NORODOL® DEKANOAT toksisitesini kolaylaştırabilir. Dolayısıyla hipertiroidi hastalarında ancak çok dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Bu tip hastalarda tedavi çok dikkatli bir şekilde yürütülmeli ve daima ötiroid sağlayıcı bir tedaviyle beraber yürütülmelidir. Antipsikotik nöroleptik ilaçların hormonal etkileri galoktere, jinekomasti ve oligo veya amonereye neden olabilen hiperprolaktinemi şeklindedir. Çok seyrek vakalarda hipoglisemi ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması bildirilmiştir.

Venöz tromboembolizm

Antipsikotik ilaçlarda venöz tromboembolizm (VTE) vakaları bildirilmiştir. Çoğunlukla kazanılmış VTE risk faktörlerine sahip antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda, NORODOL® DEKANOAT ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında mümkün olabilecek tüm VTE riskleri belirlenmeli ve koruyucu tedbirler alınmalıdır.

İlave değerlendirmeler

Şizofrenide antipsikotik ilaç tedavisine olan yanıt gecikebilir. Eğer ilaç kullanımı bırakılırsa, semptomlar birkaç hafta veya ay süresince ortaya çıkmayabilir.

Tüm antipsikotik ajanlar gibi haloperidol depresyonun baskın olduğu durumlarda tek başına kullanılmamalıdır. Depresyon ve psikozun birlikte görüldüğü durumlarda antidepresanlar ile kombine edilebilir. Haloperidol trisiklik antidepresanların metabolizmasını bozabilmektedir (klinik önemi bilinmemektedir).

Renal yetmezliği ve feokromasitoması olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

NORODOL® DEKANOAT her bir ml'sinde 12 mg benzil alkol içerir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

NORODOL® DEKANOAT içeriğinde susam yağı bulunmaktadır. Bu madde nadir olarak ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Haloperidolün QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla eş zamanlı kullanılması Torsades de pointes de dahil, ventrikül aritmi riskini artırabilir, dolayısıyla bu ürünlerin eş zamanlı kullanılması önerilmemektedir. Örnekler: anti-aritmikler Sınıf 1A (kinidin, dizopiramid ve prokainamid gibi) ve Sınıf III (amiodaron, sotalol ve dofetilid gibi), belirli antimikrobiyaller (sparfloksasin, moksifloksasin, eritromisin IV gibi), trisiklik antidepresanlar (amitriptilin gibi), belirli tetrasiklik antidepresanlar (maprotilin gibi), diğer nöroleptikler (örn. Fenotiyazinler, pimozid ve sertindol), belirli antihistaminikler (terfenadin gibi), sisaprid, bretilyum ve belirli antimalaryaller (kinin ve meflokin gibi).

Elektrolit dengesizliğine neden olan ilaçların eş zamanlı kullanımı, ventriküler aritmi riskini artırabilir ve bu nedenle önerilmemektedir. Özellikle hipokalemiye neden olan diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır fakat gerekli ise potasyum tutucu diüretikler tercih edilmelidir.

Haloperidol glukoronidasyon ve sitokrom P450 enzim sistemi (özellikle CYP 3A4 veya CYP 2D6) de dahil olmak üzere çeşitli yollardan metabolize olur. Bu metabolizma yollarının başka bir ilaçla inhibisyonu veya azalan CYP 2D6 enzim aktivitesi, yükselen haloperidol konsantrasyonları ve QT uzamasının da dahil olduğu artan yan etki riski ile sonuçlanabilir. Farmakokinetik çalışmalarda, haloperidolün itrankanazol, buspiron, venlafaksin, alprazolam, fluvoksamin, kinidin, fluoksetin, sotalin, klorpromazin ve prometazin gibi CYP 3A4 substratları veya inhibitörleri veya CYP 2D6 izoenzimleri ile eş zamanlı verildiğinde, yükselmiş haloperidol seviyeleri rapor edilmiştir. CYP 2D6 enzim aktivitesininin azalması haloperidol konsantrasyonunun artmasıyla sonuçlanabilir.

Haloperidol, paroksetin (20 mg/gün) ve ketakonazolun metabolik inhibitörlerinin (400 mg/gün) kombinasyonu ile verildiğinde, OTC ve ekstrapiramidal semptomlarda artış gözlenmiştir. Haloperidol dozunun düşürülmesi gerekebilir.

Diğer ilaçların haloperidol üzerindeki etkileri

Karbamazepin, fenobarbital ve rifampisin gibi enzim indükleyici ilaçlarla uzun süreli tedavilerin, NORODOL® DEKANOAT tedavisine eklenmesi haloperidol plazma seviyesinde belirgin bir düşüşe neden olur. Dolayısıyla kombine tedavilerde, gerekli olduğunda NORODOL® DEKANOAT dozunun veya doz aralığının ayarlanması gerekebilir. Bu tür ilaçların kullanımı sonlandırıldıktan sonra haloperidolün dozunun düşürülmesi gerekebilir.

Glukoronidasyonu inhibe ettiği bilinen sodyum valproat haloperidol plazma konsantrasyonlarını etkilemez.

Haloperidol'ün diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Diğer tüm nöroleptiklerde olduğu gibi NORODOL® DEKANOAT, santral sinir sistemini (SSS) deprese eden ilaçların (alkol, hipnotikler, sedatifler veya güçlü analjezikler) neden olduğu SSS depresyonunu artırabilir. SSS etkilerinin metildopa ile birlikte kombine edildiğinde arttığı rapor edilmiştir.

Haloperidol adrenalin ve diğer semptomatik ajanların etkisini antagonize edebilir ve guanetidin gibi adrenerjik blokör ajanların kan basıncını düşürücü etkisini tersine çevirebilir.

Haloperidol trisiklik antidepresanların metabolizmasını ve levodopanin antiparkinson etkilerini bozabilir.

Haloperidol CYP 2D6 inhibitörüdür. NORODOL® DEKANOAT trisiklik antidepresanların metabolizmasını inhibe eder, böylece bu ilaçların plazma seviyelerini yükseltir.

Diğer etkileşim şekilleri

Seyrek vakalarda, lityum ve NORODOL® DEKANOAT'ın kombinasyonunda ensefalopati benzeri sendrom rapor edilmiştir. Bu vakaların, belirgin bir klinik durum mu yoksa NMS ve/veya lityum zehirlenme vakası mı olduğu tartışmalıdır. Ensefalopati benzeri sendrom konfüzyon, zaman ve yer kavramının kaybı, baş ağrısı, denge bozukluğu ve uyuşukluğu kapsar. Kombinasyon üzerine semptomsuz EEG anormalliklerini gösteren bir rapor, EEG izlemenin makul olabileceğini göstermektedir. Lityum ve haloperidol birlikte kullanıldığında, haloperidol en düşük etkili dozda verilmeli, lityum seviyeleri izlenmeli ve 1 mmol/l altında tutulmalıdır. Eğer ensefalopati-benzeri sendrom meydana gelirse, tedavi acilen durdurulmalıdır.

Fenindionun antagonist etkisi rapor edilmiştir.

Düşen inme eşiği seviyesini hesaba katma için antikonvülzanların dozunu artırmak gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksitesisinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NORODOL DEKANOAT®'ın doğum kontrol yöntemlerine etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Haloperidolün gebelerde güvenli kullanımına ilişkin bir çalışma bildirilmemiştir. Hayvan çalışmalarının tamamında değil, bir kısmında, zarar verici etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır.

NORODOL® DEKANOAT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (haloperidol de dahil) maruz kalan yenidoğanlar, doğumu takiben, ciddiye ve süre bakımından çeşitlilik gösterebilen ekstrapiramidal ve/veya geri çekilme semptomları da dahil çeşitli advers etki risklerine sahiptir.

Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum distresi veya beslenme bozuklukları rapor edilmiştir. Bu nedenle yenidoğanlar dikkatlice gözlenmelidir.

Haloperidole fetal maruziyeti takiben doğum defektleri olduğuna dair bir takım raporlar mevcuttur ki burada haloperidolün rolü göz ardı edilemez.

NORODOL® DEKANOAT, gebelikte yalnızca yarar risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır. Uygulanan doz mümkün olan en düşük doz olmalı ve uygulama süresi mümkün olan en kısa süre olmalıdır.

Laktasyon dönemi

Haloperidol anne sütüyle atılmaktadır. Anne sütüyle emzirilen çocuklarda ekstrapiramidal semptomlara ait münferit vakalar mevcuttur. Eğer haloperidol dekanoat kullanımı gerekliyse, emzirmenin faydalarına karşılık potansiyel riskler dengelenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sınırlı sayıdaki verilere göre, kemirgenlerde görülen embriyo toksik etkiler gibi düşük fertilite, sınırlı teratojenite dışında belirgin bir tehlike göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedavinin başlangıcında ve özellikle yüksek dozlarda, sedasyonun bazı dereceleri veya uyanık olma durumunda bozukluk meydana gelebilir. Alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanlarıyla birlikte bu etkiler artmaktadır. Hastalar, tedavileri süresince dikkat gerektiren araç ve makine kullanımı gibi aktivitelerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Haloperidol dekanoata bağlı istenmeyen etkiler sıklık sıralamasına göre aşağıda yer almaktadır:

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)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, nötropeni, pansitopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Hiperprolaktinemi

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Çok yaygın: Ajitasyon, insomnia

Yaygın: Depresyon, psikotik hastalıklar

Yaygın olmayan: Zihin karışıklığı hali, libido azalması, libido kaybı, durmadan hareket etme

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ekstrapramidal bozukluk, hiperkinezi, baş ağrısı

Yaygın: Tardif diskinezi, distoni, diskinezi, akatizi, bradikinezi, hipokinezi, hipertoni, maske yüz ifadesi, somnolans, tremor, sersemlik

Yaygın olmayan: Konvülsiyon, parkinson, akinezi, dişli çark rijiditesi, istemsiz kas kasılması, sedasyon

Seyrek: Nöroleptik malign sendrom, motor fonksiyon bozukluğu, nistagmus

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu, okulojirik kriz

Yaygın olmayan: Görmede bulanıklık

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi

Bilinmiyor: Ventrikül fibrilasyon, Torsades de pointes, ventrikül taşikardi, ekstrasistol

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne

Seyrek: Bronkospazm

Bilinmiyor: Larinks ödemi, laringospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Konstipasyon, ağız kuruluğu, aşırı tükürük salgılanması, bulantı, kusma

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Karaciğer testlerinde anormallik

Yaygın olmayan: Hepatit, sarılık

Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği, kolestaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Fotosensitivite, ürtiker, kaşıntı, aşırı terleme

Bilinmiyor: Lökostoklastik vaskülit, ekfoliyatif dermatit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Boyun tutulması, kas katılığı, kas spazmı, kas-iskelet sertliği

Seyrek: Çene kitlenmesi, kas seyirmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar retansiyonu

Gebelik, Lohusalık ve Perinatal dönem ile ilgili durumlar

Neonatal ilaç geri çekilme sendromu (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Eretil disfonksiyon

Yaygın olmayan: Amenore, dismenore, meme ağrısı, memede rahatsızlık hissi, galaktore

Seyrek: Menoraji, menstrüel düzensizlik, cinsel işlev bozukluğu

Bilinmiyor: Jinekomasti, priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde oluşan reaksiyonlar

Yaygın olmayan: Yürüme bozukluğu, hipertermi, ödem

Bilinmiyor: Ani ölüm, yüzde ödem, hipotermi, enjeksiyon yerinde apse

Araştırmalar

Yaygın: Kilo alımı, kilo kaybı

Seyrek: Elektrokardiyogram QT süresinin uzaması

İlave bilgiler

QT aralığı uzaması, Torsades de pointes, ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardiyi kapsayan ventriküler aritmi ve kardiyak arrest gibi kardiyak etkiler bildirilmiştir. Bu etkiler yüksek dozlarda ve yatkınlığı olan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır.

Haloperidol alan hastalarda toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir, bu bildirilerin gerçek insidansı bilinmemektedir.

Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı, pulmoner embolizm ve derin damar trombozisini de içeren venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiştir, sıklığı bilinmemektedir.

Pazarlama sonrası yan etki olarak rabdomiyaliz rapor edilmiştir.

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Genellikle, haloperidol dozaşımı göstergeleri onun farmakolojik etkilerinin uzamasıdır, en belirgin şiddetli ekstrapiramidal belirtiler, hipotansiyon ve uykuya doğru geçiş gösteren ruhsal hissizliktir. Muhtemel QT uzamasına eşlik eden ventrikül aritmi riski düşünülmelidir.

Hasta solunum depresyonu ve şok durumu yaratacak kadar ciddi hipotansiyon ile birlikte komada gözükebilir. Çelişkili olarak hipotansiyondan ziyade hipertansiyon meydana gelebilir. Ayrıca konvülsiyon da oluşabilir.

Haloperidolün belirgin bir antidotu yoktur. Hastanın solunum yolu açık tutulmalıdır ve eğer gerekirse mekanik ventilasyon uygulanabilir. Çeşitli aritmi raporlarına göre, EKG'nin izlenmesi şiddetle önerilir. Hipotansiyon ve kolaps, plazma hacmi genişlemesi ve diğer uygun ölçülerle tedavi edilmelidir. Adrenalin kullanılmamalıdır. Hasta vücut ısısı izlenmeli ve yeterli miktarda sıvı alımı sağlanmalıdır.

Ciddi ekstrapiramidal semptom durumlarında, uygun antiparkinson tedavisi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Butirofenon Türevleri

ATC kodu: N05AD01

Haloperidolün antipsikotik etkinliği özellikle merkezi dopamin bloke edici etkisine dayanmaktadır. Noradrenaline ve daha az olarak serotonine karşı etkisi vardır. Histamine ve asetilkolin reseptörlerine karşı sadece çok az düzeyde etkisi vardır.

Haloperidol dekanoat, uzun zamandır iyi bilinen bir ilacın depo preparatı olduğundan, haloperidolün prodrogu olarak kullanımını valide etmek üzere birçok deneysel hayvan çalışması yapılmadan önce klinik olarak kullanılmıştır (ve değerli bir ilaç olduğu bulunmuştur). Bununla birlikte, ilacın farmakolojik aktivitesini ortaya çıkarmak için daha sonra çalışmalar yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda; haloperidol dekanoat uygulamasından sonra köpeklerde apomorfin-kaynaklı emezis antagonizmasına paralel haloperidol plazma konsantrasyonları elde

edildiği bildirilmiştir. Haloperidol dekanoatın sıçan ve farelerde antipsikotik benzeri davranış modelinde herhangi bir intrinsik aktiviteye sahip olmadığını ve in vitro dopamin reseptörüne bağlanmada haloperidol aktivitesinin yalnızca %2.5'lik bölümüne sahip olduğu gösterilmiştir. Haloperidol ve haloperidol dekanoatın, intraserebroventriküler enjeksiyonları sonrasında dopamin metabolitlerinin (homo-vanilik asit ve 3,4-dihidroksifenilasetik asit) artan birikimi gözlenmiştir, bu birikimdeki değişiklik haloperidol dekanoat ile daha azdır. Haloperidol dekanoatın tekli enjeksiyonunu takiben, beyin dopamin yönünden zengin bölümlerinde haloperidol konsantrasyonları (ön korteks, limbik ön beyin, striatum) 2. günde pik düzeylere ulaşmış, 7 gün boyunca yüksek kalmış ve ardından yavaş şekilde düşüş göstermiştir.

Kemirgenlerde intramüsküler haloperidol dekanoat enjeksiyonunu takiben davranışsal ve biyokimyasal olayların gözlenmesine kadar geçen sürenin değişken olduğu tespit edilmiştir. Haloperidol dekanoat, şartlı sakınma hızını uzun süreyle azaltmıştır. Bu etki enjeksiyondan 24 saat sonra pik düzeylere erişmiş, 9 güne kadar yüksek düzeylerde kalmış ve ardından yavaş şekilde azalarak yirmi sekizinci günde uygulama öncesi düzeylere dönmüştür. Benzer şekilde, ön kortekste homo-vanilik asit ve 3,4-dihidroksifenilasetik asit konsantrasyonları 8 saat sonra pik düzeylere erişmiş ve enjeksiyondan 21 gün sonra normalden anlamlı şekilde daha yüksek düzeylerde kalmayı sürdürmüştür.

Haloperidol dekanoatın prolaktin-salın aktivitesi ve antiapomorfin aktivitesi uzun sürmemiştir. Her iki etki de 24 saat içinde pik düzeylere ulaşmış ancak 7 gün içinde uygulama öncesi düzeylere inmiştir.

Striatumda dopamin metabolitlerinin birikimi haloperidol dekanoat enjeksiyonundan 8 saat sonra pik düzeylere erişmiş ancak 21 gün içinde normale dönmüştür. Dopamin metabolitlerinin farklı birikimi, ekstrapiramidal yan etkilerin nigrostriatal dopamin sisteminde dopamin reseptör blokajından kaynaklandığı yaygın olarak kabul gördüğünden dolayı, haloperidol dekanoatın neden uzun süreli antipsikotik klinik etkiye ancak daha kısa süreli ekstrapiramidal etkiye sahip olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir.

İnsanlarda bilgisayarlı EEG farmakodinami çalışmaları, 75 ila 300 mg/ay dozunda verilen haloperidol dekanoatın, enjeksiyondan sonra ilk haftada psikotik hastalarda teta spektrum kuvvetini artırdığını ve artışın klinik iyileşme ile orantılı olduğunu göstermiştir.

Haloperidol dekanoatın diğer farmakodinamik etkileri haloperidolünkine benzerdir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Solüsyondaki haloperidol dekanoat, enjeksiyon yerinden yavaşça yayılır ve esteraz ile haloperidole hidrolize olarak, sistemik dolaşıma girer.

Dağılım:

30-300 mg haloperidol dekanoat başlangıç dozundan sonra plazma konsantrasyonu dağılımı 0.8 ila 3.2 ng/ml olur. İkinci dozdan sonra kararlı doz 2.8 ng/ml'e ulaşır. Oral idame

tedavinin yaklaşık 20 katı aylık dozun klinik olarak eşdeğeri olduğu belirtilmiştir. Kan seviyeleri hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Proteinlerine bağlanma oranı % 90'dır.

Biyotransformasyon: Karaciğerde inaktif bileşenlerine ayrılır.

Eliminasyon:

Yarılama ömrü yaklaşık 3 haftadır. İdrar (% 33 ila % 40 metabolit olarak) ve feçes (%15) ile atılır. Klerensi 550 ± 133 ml/dk'dır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum: Haloperidol dekanoat dozu ile plazma haloperidol konsantrasyonu 450 mg'ın altındaki dozlarda yaklaşık olarak doğrusaldır. Bununla birlikte intramusküler enjeksiyon olarak uygulanan haloperidol dekanoatın farmakokinetiği uygulanan kişiler arasında oldukça değişiklik gösterebilmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sınırlı sayıda veri mevcuttur bununla birlikte bu veriler, kemirgenlerde görülen embriyo-toksik etkiler gibi düşük fertilite, sınırlı teratojenite dışında belirgin bir tehlike göstermemiştir. Yayınlanmış olan birkaç in vitro çalışmada haloperidolün kardiyak hERG kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Birkaç in vivo çalışmada bazı hayvan modellerine haloperidolün yaklaşık 0,3 mg/kg i.v. dozunda ve 4 ila 20 ng/ml olan etkili insan plazma konsantrasyonundan 3 ila 7 kat yüksek C_{max} plazma seviyesinde i.v. uygulaması, QTc de kayda değer bir uzamaya neden olmuştur. QTc de uzamaya neden olan bu i.v. dozlar aritmiye yol açmamıştır. 1 ila 5 mg/kg arasındaki bazı yüksek i.v. dozları, etkili insan plazma konsantrasyonlarından 19 ila 68 kat yüksek C_{max} plazma seviyesinde QTc de uzamaya ve/veya ventriküler aritmiye yol açmıştır.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Her ampulde;

Benzil Alkol

Susam Yağı

6.2 Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Buzdolabına koymayınız, dondurmayınız. Işıktan koruyunuz.

Reçete ile satılır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

3 ml’lik amber cam ampul, 1 ampul içeren paketlerde

3 ml’lik amber cam ampul, 5 ampul içeren paketlerde

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.

Yeşilce Mahallesi

Doğa Sokak No:4

34418 Kağıthane/İSTANBUL

Tel: 0212 316 78 00

Faks: 0212 316 78 78

8. RUHSAT NUMARASI

227/30

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ