

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HALDOL 2 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Πόσιμο διάλυμα – σταγονομετρικός περιέκτης:

Κάθε σταγόνα του πόσιμου διαλύματος περιέχει 0,1 mg αλοπεριδόλης (κάθε ml περιέχει 2 mg αλοπεριδόλης).

Πόσιμο διάλυμα – φιάλη με σύριγγα για χορήγηση από στόματος:

Κάθε ml του πόσιμου διαλύματος περιέχει 2 mg αλοπεριδόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml του πόσιμου διαλύματος περιέχει 1,9 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω

- Θεραπεία της σχιζοφρένειας και της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής.
- Οξεία θεραπεία του παραληρήματος (ντελίριου) κατόπιν αποτυχίας με μη φαρμακολογικές θεραπείες.
- Θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών επεισοδίων μανίας που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I.
- Θεραπεία της οξείας ψυχοκινητικής διέγερσης που σχετίζεται με ψυχωσική διαταραχή ή επεισόδια μανίας της διπολικής διαταραχής I.
- Θεραπεία της εμμένουσας επιθετικότητας και των ψυχωσικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer και αγγειακή άνοια κατόπιν αποτυχίας μη φαρμακολογικών θεραπειών και όταν υφίσταται κίνδυνος πρόκλησης βλάβης από τον ασθενή στον εαυτό του ή σε άλλα άτομα.
- Θεραπεία των διαταραχών ακούσιας επαναλαμβανόμενης σπασμωδικής κίνησης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette, σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία κατόπιν αποτυχίας εκπαιδευτικών, ψυχολογικών και άλλων φαρμακολογικών θεραπειών.
- Θεραπεία της ήπιας έως μέτριας χορείας στη νόσο Huntington, όταν η θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι μη αποτελεσματική ή μη ανεκτή.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Θεραπεία:

- Της σχιζοφρένειας σε εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών όταν άλλες φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποτύχει ή είναι μη ανεκτές.

- Της εμμένουσας, σοβαρής επιθετικότητας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών με αυτισμό ή βαριά εκτεταμένη διαταραχή της ανάπτυξης, όταν άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει ή είναι μη ανεκτές.
- Των διαταραχών ακούσιας επαναλαμβανόμενης σπασμωδικής κίνησης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette, σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών με σοβαρή δυσλειτουργία κατόπιν αποτυχίας εκπαιδευτικών, ψυχολογικών και άλλων φαρμακολογικών θεραπειών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Συνιστάται χαμηλή αρχική δόση, η οποία εν συνεχεία μπορεί να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει πάντα να λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι συνιστώμενες δόσεις για το πόσιμο διάλυμα HALDOL παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες δόσεις της αλοπεριδόλης για ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω

Θεραπεία της σχιζοφρένειας και της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής

- 2 έως 10 mg/ημέρα από στόματος, ως εφάπαξ δόση ή σε 2 διαιρεμένες δόσεις. Οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας γενικά ανταποκρίνονται σε 2 έως 4 mg/ημέρα, ενώ για τους ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια σχιζοφρένειας, ενδέχεται να απαιτούνται δόσεις έως 10 mg/ημέρα.
- Προσαρμογές της δόσης μπορούν να πραγματοποιούνται κάθε 1 έως 7 ημέρες.
- Δόσεις άνω των 10 mg/ημέρα δεν έχουν επιδείξει υψηλότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις στην πλειοψηφία των ασθενών και ενδέχεται να προκαλέσουν αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Θα πρέπει να αξιολογείται η σχέση οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση κατά την εξέταση χορήγησης δόσεων άνω των 10 mg/ημέρα.
- Η μέγιστη δόση είναι 20 mg/ημέρα, καθώς οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια υπερτερούν του κλινικού οφέλους από τη θεραπεία με υψηλότερες δόσεις.

Οξεία θεραπεία του παραληρήματος (ντελίριου) κατόπιν αποτυχίας με μη φαρμακολογικές θεραπείες

- 1 έως 10 mg/ημέρα από στόματος, ως εφάπαξ δόση ή σε 2 έως 3 διαιρεμένες δόσεις.
- Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ξεκινάει με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και, σε περίπτωση συνέχισης της διέγερσης, θα πρέπει να γίνει προσαρμογή της δόσης αυξάνοντάς τη σταδιακά σε διαστήματα των 2 έως 4 ωρών, μέχρι τη μέγιστη δόση των 10 mg/ημέρα.

Θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών επεισοδίων μανίας που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I

- 2 έως 10 mg/ημέρα από στόματος, ως εφάπαξ δόση ή σε 2 διαιρεμένες δόσεις.
- Προσαρμογές της δόσης μπορούν να πραγματοποιούνται κάθε 1 έως 3 ημέρες.
- Δόσεις άνω των 10 mg/ημέρα δεν έχουν επιδείξει υψηλότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις στην πλειοψηφία των ασθενών και ενδέχεται να προκαλέσουν αυξημένη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Θα πρέπει να αξιολογείται η σχέση οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση κατά την εξέταση χορήγησης δόσεων άνω των 10 mg/ημέρα.
- Η μέγιστη δόση είναι 15 mg/ημέρα, καθώς οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια υπερτερούν του κλινικού οφέλους από τη θεραπεία με υψηλότερες δόσεις.
- Η συνέχιση της χρήσης του HALDOL θα πρέπει να αξιολογείται κατά τα πρώιμα στάδια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία της οξείας ψυχοκινητικής διέγερσης που σχετίζεται με ψυχωσική διαταραχή ή επεισόδια μανίας της διπολικής διαταραχής I

- 5 έως 10 mg από στόματος, η οποία πρέπει να επαναληφθεί μετά από 12 ώρες, αν κρίνεται απαραίτητο, έως τη μέγιστη δόση των 20 mg/ημέρα.
- Η συνέχιση της χρήσης του HALDOL θα πρέπει να αξιολογείται κατά τα πρώιμα στάδια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κατά τη μετάβαση από ενδομυϊκή ένεση αλοπεριδόλης, θα πρέπει να ξεκινήσει από στόματος χορηγούμενο HALDOL με αναλογία μετατροπής της δόσης 1:1, ακολουθούμενη από προσαρμογή της δόσης, σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση.

Θεραπεία της εμμένουσας επιθετικότητας και των ψυχωσικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer και αγγειακή άνοια κατόπιν αποτυχίας μη φαρμακολογικών θεραπειών και όταν υφίσταται κίνδυνος πρόκλησης βλάβης από τον ασθενή στον εαυτό του ή σε άλλα άτομα

- 0,5 έως 5 mg/ημέρα από στόματος, ως εφάπαξ δόση ή σε 2 διαιρεμένες δόσεις.
- Προσαρμογές της δόσης μπορούν να πραγματοποιούνται κάθε 1 έως 3 ημέρες.
- Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται εκ νέου μετά από χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο από 6 εβδομάδες.

Θεραπεία των διαταραχών ακούσιας επαναλαμβανόμενης σπασμωδικής κίνησης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette, σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία κατόπιν αποτυχίας εκπαιδευτικών, ψυχολογικών και άλλων φαρμακολογικών θεραπειών

- 0,5 έως 5 mg/ημέρα από στόματος, ως εφάπαξ δόση ή σε 2 διαιρεμένες δόσεις.
- Προσαρμογές της δόσης μπορούν να πραγματοποιούνται κάθε 1 έως 7 ημέρες.
- Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται εκ νέου κάθε 6 έως 12 μήνες.

Θεραπεία της ήπιας έως μέτριας χορείας στη νόσο Huntington, όταν η θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι μη αποτελεσματική ή μη ανεκτή

- 2 έως 10 mg/ημέρα από στόματος, ως εφάπαξ δόση ή σε 2 διαιρεμένες δόσεις.
- Προσαρμογές της δόσης μπορούν να πραγματοποιούνται κάθε 1 έως 3 ημέρες.

Το πόσιμο διάλυμα HALDOL θα πρέπει να χρησιμοποιείται για εφάπαξ δόσεις μικρότερες του 1 mg, οι οποίες δεν γίνεται να επιτευχθούν με τα δισκία HALDOL

Το πόσιμο διάλυμα HALDOL σε σταγονομετρικό περιέκτη προορίζεται για τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων αλοπεριδόλης έως 2 mg (αντιστοιχεί σε 20 σταγόνες).

Το πόσιμο διάλυμα HALDOL σε φιάλη με σύριγγα για χορήγηση από στόματος προορίζεται για χορήγηση εφάπαξ δόσεων αλοπεριδόλης 0,5 mg και άνω (αντιστοιχεί σε 0,25 ml και άνω).

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται ο αριθμός των σταγόνων ή η ποσότητα (ml) που απαιτείται για την επίτευξη μίας δεδομένης εφάπαξ δόσης χρησιμοποιώντας το πόσιμο διάλυμα HALDOL.

Πίνακας 2: Πίνακας μετατροπής για το πόσιμο διάλυμα HALDOL (2 mg/ml)

mg αλοπεριδόλης	Αριθμός σταγόνων HALDOL (σταγονομετρικός περιέκτης)	ml HALDOL (φιάλη με σύριγγα για χορήγηση από στόματος)
0,1 mg	1 σταγόνα	-
0,2 mg	2 σταγόνες	-
0,3 mg	3 σταγόνες	-
0,4 mg	4 σταγόνες	-
0,5 mg	5 σταγόνες	0,25 ml
1 mg	10 σταγόνες	0,5 ml
2 mg	20 σταγόνες	1 ml
5 mg	-	2,5 ml
10 mg	-	5 ml
15 mg	-	7,5 ml
20 mg	-	10 ml

Απόσυρση της θεραπείας

Συνιστάται σταδιακή απόσυρση της αλοπεριδόλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Παραληφθείσα δόση

Αν οι ασθενείς παραλείψουν μία δόση, συνιστάται να λάβουν την επόμενη δόση ως συνήθως και να μην πάρουν διπλή δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Κλινικές μελέτες με από στόματος αλοπεριδόλη για τη θεραπεία των διαταραχών ακούσιας επαναλαμβανόμενης σπασμωδικής κίνησης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette, δεν περιελάμβαναν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστώνται οι ακόλουθες αρχικές δόσεις αλοπεριδόλης:

- Θεραπεία της εμμένουσας επιθετικότητας και των ψυχωσικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια τύπου Alzheimer και αγγειακή άνοια κατόπιν αποτυχίας μη φαρμακολογικών θεραπειών και όταν υφίσταται κίνδυνος πρόκλησης βλάβης από τον ασθενή στον εαυτό του ή σε άλλα άτομα – 0,5 mg/ημέρα.
- Όλες οι λοιπές ενδείξεις – το ήμισυ της χαμηλότερης δόσης που χρησιμοποιείται σε ενήλικες.

Η δόση της αλοπεριδόλης μπορεί να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Στους ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται προσεκτική και βαθμιαία τιτλοποίηση της δόσης προς τα άνω.

Η μέγιστη δόση σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι 5 mg/ημέρα.

Η χορήγηση δόσεων πάνω από 5 mg/ημέρα θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς που έχουν δείξει ανοχή σε υψηλότερες δόσεις και μετά από επαναξιολόγηση σε ατομική βάση για κάθε ασθενή της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αλοπεριδόλης δεν έχει αξιολογηθεί. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης, αλλά συνιστάται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να χρειάζεται χαμηλότερη αρχική δόση, με επακόλουθες προσαρμογές με μικρότερες αυξήσεις και σε μεγαλύτερα διαστήματα σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αλοπεριδόλης δεν έχει αξιολογηθεί. Δεδομένου ότι η αλοπεριδόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, συνιστάται μείωση της αρχικής δόσης στο ήμισυ και προσαρμογή της δόσης με μικρότερες αυξήσεις και σε μεγαλύτερα διαστήματα σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι συνιστώμενες δόσεις για το πόσιμο διάλυμα HALDOL παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες δόσεις της αλοπεριδόλης για τον παιδιατρικό πληθυσμό

Θεραπεία της σχιζοφρένειας σε εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών όταν άλλες φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποτύχει ή δεν είναι ανεκτές • Η συνιστώμενη δόση είναι 0,5 έως 3 mg/ημέρα και χορηγείται από στόματος, κατά προτίμηση σε διαιρεμένες δόσεις (2 έως 3 φορές την ημέρα). • Συνιστάται αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση όταν εξετάζεται η χορήγηση δόσεων άνω των 3 mg/ημέρα. • Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 5 mg/ημέρα. • Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε ατομική βάση.
Θεραπεία της εμμένουσας, σοβαρής επιθετικότητας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών με αυτισμό ή βαριά εκτεταμένη διαταραχή της ανάπτυξης, όταν άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει ή είναι μη ανεκτές • Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 0,5 έως 3 mg/ημέρα σε παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών και 0,5 έως 5 mg/ημέρα σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών και χορηγούνται από στόματος, κατά προτίμηση σε διαιρεμένες δόσεις (2 έως 3 φορές την ημέρα). • Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται εκ νέου μετά από 6 εβδομάδες.
Θεραπεία των διαταραχών ακούσιας επαναλαμβανόμενης σπασμωδικής κίνησης, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette, σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών με σοβαρή δυσλειτουργία κατόπιν αποτυχίας εκπαιδευτικών, ψυχολογικών και άλλων φαρμακολογικών θεραπειών • Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 0,5 έως 3 mg/ημέρα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών και χορηγούνται από στόματος, κατά προτίμηση σε διαιρεμένες δόσεις (2 έως 3 φορές την ημέρα). • Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται εκ νέου κάθε 6 έως 12 μήνες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του πόσιμου διαλύματος HALDOL σε παιδιά ηλικίας κάτω από τις ηλικίες που ορίζονται στις ενδείξεις δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το πόσιμο διάλυμα HALDOL προορίζεται για από στόματος χρήση. Μπορεί να αναμειχθεί με νερό προς διευκόλυνση της χορήγησης της δόσης, αλλά δεν πρέπει να αναμειγνύεται με οποιοδήποτε άλλο υγρό. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κωματώδης κατάσταση.
- Καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).
- Νόσος Parkinson.
- Άνοια με σωμάτια Lewy.
- Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση.
- Γνωστή παράταση του διαστήματος QTc ή συγγενές σύνδρομο μακρού διαστήματος QT.
- Πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Μη αντιτροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.
- Ιστορικό κοιλιακής αρρυθμίας ή κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.
- Μη διορθωμένη υποκαλιαιμία.
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυξημένη θνητότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια

Σπάνιες περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου έχουν αναφερθεί σε ψυχιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της αλοπεριδόλης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια οι οποίοι ακολουθούν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Αναλύσεις δεκαεπτά ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (συνήθους διάρκειας 10 εβδομάδων) κυρίως σε ασθενείς που λάμβαναν άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, έδειξαν για τους ασθενείς που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κίνδυνο θανάτου 1,6 έως 1,7 φορές υψηλότερο από τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Κατά την πορεία μιας τυπικής ελεγχόμενης μελέτης διάρκειας 10 εβδομάδων, το ποσοστό θανάτων σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αντιψυχωσικά ήταν περίπου 4,5% σε σύγκριση με το ποσοστό της ομάδας του εικονικού φαρμάκου που ήταν περίπου 2,6%. Παρόλο που οι αιτίες θανάτου ήταν ποικίλες, οι περισσότεροι θάνατοι φάνηκε να είναι καρδιαγγειακής (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος) ή λοιμώδους (π.χ. πνευμονία) αιτιολογίας. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με αλοπεριδόλη σχετίζεται επίσης με αυξημένη θνητότητα. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να είναι ισχυρότερη για την αλοπεριδόλη σε σχέση με τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα, είναι πιο έντονη τις πρώτες 30 ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπείας και εμμένει για τουλάχιστον 6 μήνες. Ο βαθμός στον οποίο αυτή η συσχέτιση μπορεί να αποδοθεί στο φαρμακευτικό προϊόν και όχι στα χαρακτηριστικά του ασθενούς ως συγχυτικού παράγοντα, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Εκτός από περιστατικά αιφνίδιου θανάτου, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QTc και/ή κοιλιακών αρρυθμιών με αλοπεριδόλη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβάντων φαίνεται να αυξάνεται με υψηλές δόσεις, υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, σε ασθενείς με προδιάθεση ή με παρεντερική χρήση, κυρίως ενδοφλέβια χορήγησης.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με βραδυκαρδία, καρδιακή νόσο, οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QTc ή ιστορικό υπερβολικής έκθεσης σε οινόπνευμα. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με δυνητικά υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4, Πτωχοί μεταβολιστές του CYP2D6).

Πριν από τη θεραπεία συνιστάται διενέργεια ΗΚΓ αναφοράς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται για όλους τους ασθενείς η ανάγκη ΗΚΓ παρακολούθησης για παράταση του διαστήματος QTc και κοιλιακές αρρυθμίες. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται μείωση της δόσης σε περίπτωση παράτασης του διαστήματος QTc, ενώ στην περίπτωση που το διάστημα QTc υπερβαίνει τα 500 ms η θεραπεία με αλοπεριδόλη πρέπει να διακόπτεται.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησσαιμία, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών και πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με αλοπεριδόλη. Ως εκ τούτου, συνιστάται παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και σε περιοδική βάση.

Ταχυκαρδία και υπόταση (συμπεριλαμβανομένης ορθοστατικής υπότασης) έχουν επίσης αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή όταν η αλοπεριδόλη χορηγείται σε ασθενείς με εκδηλώσεις υπότασης ή ορθοστατικής υπότασης.

Αγγειοεγκεφαλικά συμβάντα

Σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε πληθυσμό με άνοια, παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αγγειοεγκεφαλικών ανεπιθύμητων συμβάντων με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά. Σε μελέτες παρατήρησης στις οποίες συγκρίθηκε το

ποσοστό εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών με έκθεση σε οποιοδήποτε αντιψυχωσικό και ατόμων που δεν έχουν εκτεθεί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, βρέθηκε αύξηση του ποσοστού εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς με έκθεση σε αντιψυχωσικά. Η αύξηση αυτή ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη με όλες τις βουτυροφαίνονες, συμπεριλαμβανομένης της αλοπεριδόλης. Ο μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία αυξημένου κινδύνου για άλλους πληθυσμούς ασθενών. Το HALDOL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Η αλοπεριδόλη έχει συσχετιστεί με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο: μία σπάνια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, γενικευμένη μυϊκή δυσκαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, διαταραχές της συνείδησης και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης ορού. Η υπερθερμία είναι συχνά ένα πρώιμο σημείο αυτού του συνδρόμου. Η αντιψυχωσική θεραπεία πρέπει να αποσυρθεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία και προσεκτική παρακολούθηση.

Όψιμη δυσκινησία

Όψιμη δυσκινησία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία ή μετά από διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται κυρίως από ρυθμικές ακούσιες κινήσεις της γλώσσας, του προσώπου, του στόματος ή της σιαγόνας. Οι εκδηλώσεις μπορεί να είναι μόνιμες σε μερικούς ασθενείς. Το σύνδρομο μπορεί να καλυφθεί κατά την επανέναρξη της θεραπείας, την αύξηση της δόσης ή τη μετάβαση σε άλλο αντιψυχωσικό. Σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων όψιμης δυσκινησίας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής όλων των αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένου του HALDOL.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Μπορεί να εμφανισθούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα, (π.χ. τρόμος, δυσκαμψία, υπερέκκριση σιέλου, βραδυκινησία, ακαθησία, οξεία δυστονία). Η χρήση της αλοπεριδόλης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συνοδεύεται συχνά από την ανικανότητα του ατόμου να παραμείνει καθιστό ή σε ακινησία. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας. Η αύξηση της δόσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποβεί επιζήμια.

Οξεία δυστονία μπορεί να εμφανιστεί τις πρώτες λίγες ημέρες της θεραπείας με HALDOL, ωστόσο έχει αναφερθεί όψιμη έναρξη καθώς και έναρξη μετά από αυξήσεις της δόσης. Τα συμπτώματα της δυστονίας μπορεί να περιλαμβάνουν ενδεικτικά, ραιβόκρανο, μορφασμούς προσώπου, τρισμό, προεκβολή της γλώσσας και ανώμαλες κινήσεις του οφθαλμού, συμπεριλαμβανομένης της κρίσης περιστροφής οφθαλμικών βολβών. Οι άνδρες και οι μικρότερες ηλικιακές ομάδες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων. Η οξεία δυστονία μπορεί να χρειάζεται διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Αντιπαρκινσονικά φαρμακευτικά προϊόντα αντιχολινεργικού τύπου μπορούν να χορηγηθούν όπως απαιτείται για την αντιμετώπιση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, αλλά δεν συνιστάται η τακτική συνταγογράφησή τους ως προληπτικό μέτρο. Εάν απαιτείται ταυτόχρονη θεραπεία με αντιπαρκινσονικό φαρμακευτικό προϊόν, η χορήγηση μπορεί να χρειαστεί να συνεχιστεί και μετά τη διακοπή του HALDOL εάν η απέκκρισή του είναι ταχύτερη από αυτήν της αλοπεριδόλης, ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη ή η επιδείνωση των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων, με HALDOL πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί

Έχει αναφερθεί ότι με την αλοπεριδόλη μπορεί να προκληθούν επιληπτικές κρίσεις. Εφιστάται η προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία και σε καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων (π.χ., στέρηση οινόπνευματος, εγκεφαλική βλάβη).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Επειδή η αλοπεριδόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ, συνιστάται προσαρμογή της δόσης και προσοχή στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας ή ηπατίτιδας, συνηθέστερα χολοστατικής (βλ. παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Η θυροξίνη μπορεί να διευκολύνει την τοξικότητα της αλοπεριδόλης. Αντιψυχωσική θεραπεία σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή και πάντα να συνοδεύεται από θεραπεία με την οποία επιτυγχάνεται ευθυρεοειδική κατάσταση.

Οι ορμονικές επιδράσεις των αντιψυχωσικών περιλαμβάνουν υπερπρολακτιναιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει γαλακτόρροια, γυναικομαστία και ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια (βλ. παράγραφο 4.8). Μελέτες ιστοκαλλιέργειας δείχνουν ότι η κυτταρική ανάπτυξη σε όγκους του μαστού στον άνθρωπο μπορεί να διεγερθεί με την προλακτίνη. Παρά το γεγονός ότι σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες δεν έχει καταδειχθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης αντιψυχωσικών και των όγκων του μαστού στον άνθρωπο, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σχετικό ιατρικό ιστορικό. Το HALDOL πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερπρολακτιναιμία και σε ασθενείς με πιθανούς, εξαρτώμενους από προλακτίνη όγκους (βλ. παράγραφο 5.3).

Υπογλυκαιμία και σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης έχουν αναφερθεί με την αλοπεριδόλη (βλ. παράγραφο 4.8).

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντιψυχωσικά συχνά έχουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για VTE, πρέπει να προσδιορίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για VTE πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HALDOL και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Ανταπόκριση στη θεραπεία και απόσυρση της θεραπείας

Στη σχιζοφρένεια, η ανταπόκριση στη θεραπεία με αντιψυχωσικά ενδέχεται να καθυστερήσει.

Σε περίπτωση απόσυρσης των αντιψυχωσικών, τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υποκείμενη πάθηση ενδέχεται να μην επανεμφανιστούν για αρκετές εβδομάδες ή μήνες.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές οξέων συμπτωμάτων απόσυρσης (συμπεριλαμβάνονται ναυτία, έμετος και αϋπνία) μετά από απότομη απόσυρση υψηλών δόσεων αντιψυχωσικών. Συνιστάται σταδιακή απόσυρση ως μέτρο προφύλαξης.

Ασθενείς με κατάθλιψη

Δεν συνιστάται η χρήση του HALDOL μεμονωμένα σε ασθενείς στους οποίους κυριαρχεί η κατάθλιψη. Μπορεί να συνδυαστεί με αντικαταθλιπτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση των παθήσεων εκείνων στις οποίες η κατάθλιψη και η ψύχωση συνυπάρχουν (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάβαση από μανία σε κατάθλιψη

Κατά τη θεραπεία επεισοδίων μανίας στη διπολική διαταραχή, οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο μετάβασης από μανία σε κατάθλιψη. Είναι σημαντική η παρακολούθηση των ασθενών όσον αφορά τη μετάβαση σε καταθλιπτικό επεισόδιο και τους συνεπακόλουθους κινδύνους, όπως αυτοκτονική συμπεριφορά, προκειμένου να υπάρχει η δυνατότητα παρέμβασης σε περίπτωση τέτοιας μετάβασης.

Πτωχοί μεταβολιστές του CYP2D6

Το HALDOL θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που είναι γνωστοί ως πτωχοί μεταβολιστές του κυτοχρώματος P450 (CYP) 2D6 και στους οποίους συγχορηγείται ένας αναστολέας του CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα ως προς την ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό υποδεικνύουν κίνδυνο ανάπτυξης εξωπυραμδικών συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένων της όψιμης δυσκινησίας και της καταστολής. Τα διαθέσιμα δεδομένα ως προς τη μακροχρόνια ασφάλεια είναι περιορισμένα.

Έκδοχα του HALDOL

Το πόσιμο διάλυμα HALDOL περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Το HALDOL αντενδείκνυται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.3). Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται:

- Αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA (π.χ., δισοπυραμίδη, κινιδίνη).
- Αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ., αμιοδαρόνη, δοφετιλίδη, δρονεδρόνη, ιμπουτιλίδη, σοταλόλη).
- Ορισμένα αντικαταθλιπτικά (π.χ., σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη).
- Ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ., αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, τελιθρομυκίνη).
- Άλλα αντιψυχωσικά (π.χ., παράγωγα φαινοθειαζίνης, σερτινδόλη, πιμοζίδη, ζιπρασιδόνη)
- Ορισμένα αντιμυκητιασικά (π.χ., πενταμίδίνη).
- Ορισμένα ανθελονοσιακά (π.χ., αλοφαντρίνη).
- Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα για το γαστρεντερικό (π.χ., δολασετρόνη).
- Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου (π.χ., τορεμιφαίνη, βανδετανίμη).
- Ορισμένα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ., βεπριδίλη, μεθαδόνη).

Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός.

Συνιστάται προσοχή όταν το HALDOL χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα

Η αλοπεριδόλη μεταβολίζεται από αρκετές οδούς (βλ. παράγραφο 5.2). Οι κυριότερες οδοί είναι η γλυκουρονιδίωση και η αναγωγή κετονών. Εμπλέκεται επίσης το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450, κυρίως το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό το CYP2D6. Η αναστολή αυτών των οδών μεταβολισμού από κάποιο άλλο φαρμακευτικό προϊόν ή η μείωση της ενζυμικής δράσης

του CYP2D6, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης. Η επίδραση της αναστολής του CYP3A4 και της μειωμένης ενζυμικής δράσης του CYP2D6 μπορεί να είναι αθροιστική (βλ. παράγραφο 5.2). Με βάση τις περιορισμένες και μερικές φορές αντικρουόμενες πληροφορίες, η πιθανή αύξηση των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης στο πλάσμα κατά τη συγχρόνηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και/ή του CYP2D6 μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 20 έως 40%, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αυξήσεις έως και 100%. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα (με βάση την κλινική εμπειρία ή το μηχανισμό φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης) αποτελούν τα εξής:

- Αναστολείς του CYP3A4 – αλπραζολάμη, φλουβοξαμίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, ποσακοναζόλη, σακουιναβίρη, βεραπαμίλη, βορικοναζόλη.
- Αναστολείς του CYP2D6 – βουπροπιόνη, χλωροπρομαζίνη, ντουλοξετίνη, παροξετίνη, προμεθαζίνη, σεφτραλίνη, βενλαφαξίνη.
- Συνδυασμός αναστολέων του CYP3A4 και του CYP2D6: φλουοξετίνη, ριτοναβίρη.
- Ασαφής μηχανισμός – βουσπιρόνη.

Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξήσεις του QTc έχουν παρατηρηθεί όταν η αλοπεριδόλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τους αναστολείς μεταβολισμού κετοκοναζόλη (400 mg/ημέρα) και παροξετίνη (20 mg/ημέρα).

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αλοπεριδόλη με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συνιστάται παρακολούθηση για σημεία ή συμπτώματα αύξησης ή παράτασης των φαρμακολογικών επιδράσεων της αλοπεριδόλης, καθώς και μείωση της δόσης του HALDOL, όπως κρίνεται απαραίτητο.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα

Η συγχρόνηση της αλοπεριδόλης με ισχυρούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4 μπορεί να μειώσει σταδιακά τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα σε τέτοιο βαθμό ώστε να προκληθεί μείωση της αποτελεσματικότητας. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται:

- Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο (St John's Wort).

Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός.

Επαγωγή ενζύμων μπορεί να παρατηρηθεί μετά από μερικές ημέρες θεραπείας. Γενικά, η μέγιστη επαγωγή ενζύμων παρατηρείται σε περίπου 2 εβδομάδες και εν συνεχεία μπορεί να διατηρηθεί για το ίδιο χρονικό διάστημα μετά από τη διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά τη θεραπεία συνδυασμού με επαγωγείς του CYP3A4, συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών και μείωση της δόσης του HALDOL, όπως κρίνεται απαραίτητο. Μετά την απόσυρση του επαγωγέα του CYP3A4, η συγκέντρωση της αλοπεριδόλης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά και, ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης του HALDOL.

Είναι γνωστό ότι το βαλπροϊκό νάτριο αναστέλλει τη γλυκουρονιδίωση, αλλά δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα.

Επίδραση της αλοπεριδόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η αλοπεριδόλη μπορεί να αυξήσει την καταστολή του ΚΝΣ που προκαλείται από το οινόπνευμα ή τα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των υπνωτικών, των κατασταλτικών ή των ισχυρών αναλγητικών. Έχει επίσης αναφερθεί ενισχυμένη επίδραση στο ΚΝΣ κατά το συνδυασμό με μεθυλντόπα.

Η αλοπεριδόλη μπορεί να ανταγωνισθεί την δράση της αδρεναλίνης και άλλων συμπαθομιμητικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ., διεγερτικά όπως οι αμφεταμίνες) και να αντιστρέψει την αντιυπερτασική δράση των αδρενεργικών αναστολέων, όπως η γουανεθιδίνη.

Η αλοπεριδόλη μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης.

Η αλοπεριδόλη είναι αναστολέας του CYP2D6. Η αλοπεριδόλη αναστέλλει το μεταβολισμό των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (π.χ., ιμιπραμίνη, δεσιπραμίνη), αυξάνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων στο πλάσμα.

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε σπάνιες περιπτώσεις τα παρακάτω συμπτώματα αναφέρθηκαν κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης λιθίου και αλοπεριδόλης: εγκεφαλοπάθεια, εξωπυραμидικά συμπτώματα, όψιμη δυσκινησία, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, οξύ εγκεφαλικό σύνδρομο και κόμα. Τα περισσότερα από τα συμπτώματα αυτά ήταν αναστρέψιμα. Παραμένει ασαφές το κατά πόσο αυτό αποτελεί μία διακριτή κλινική οντότητα.

Παρόλα αυτά, για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα λίθιο και HALDOL συνιστάται άμεση διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων.

Έχει αναφερθεί ανταγωνισμός της δράσης του αντιπηκτικού φαινινδιόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μέτριος όγκος δεδομένων από εγκύους (περισσότερες από 400 εκβάσεις κύησης) δεν υποδεικνύουν δυσπλασίες ή τοξικότητα στο έμβryo/νεογνό με αλοπεριδόλη. Ωστόσο, έχουν υπάρξει αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων διαμαρτιών διαπλάσεως μετά από έκθεση του εμβρύου σε αλοπεριδόλη, κυρίως σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του HALDOL κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα νεογννήτα βρέφη που έχουν εκτεθεί σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης της αλοπεριδόλης) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των εξωπυραμидικών συμπτωμάτων και/ή των συμπτωμάτων απόσυρσης, που μπορεί να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διέγερσης, υπερτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής της σίτισης. Κατά συνέπεια, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των νεογνών.

Θηλασμός

Η αλοπεριδόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μικρές ποσότητες αλοπεριδόλης έχουν ανιχνευτεί στο πλάσμα και στα ούρα νεογννήτων που θήλασαν από μητέρες που έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της αλοπεριδόλης στα θηλάζοντα βρέφη. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με HALDOL, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η αλοπεριδόλη αυξάνει το επίπεδο της προλακτίνης. Η υπερπρολακτιναιμία μπορεί να καταστείλει την GnRH του υποθαλάμου, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης γοναδοτροπίνων από την

υπόφυση. Αυτό μπορεί να αναστείλει την αναπαραγωγική λειτουργία διαταράσσοντας τη γοναδική στεροειδογένεση σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το HALDOL έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανισθεί κάποιου βαθμού καταστολή ή μείωση της εγρήγορσης, ειδικότερα με υψηλότερες δόσεις και κατά την έναρξη της θεραπείας, που μπορεί να ενισχυθεί από το οινόπνευμα. Συνιστάται οι ασθενείς να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα κατά την διάρκεια της θεραπείας, μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια της αλοπεριδόλης αξιολογήθηκε σε 284 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη, οι οποίοι συμμετείχαν σε 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες και σε 1.295 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη οι οποίοι συμμετείχαν σε 16 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό συγκριτικό φάρμακο, κλινικές μελέτες.

Με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα για την ασφάλεια από αυτές τις κλινικές μελέτες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: εξωπυραμидική διαταραχή (34%), αϋπνία (19%), διέγερση (15%), υπερκινησία (13%), κεφαλαλγία (12%), ψυχωσική διαταραχή (9%), κατάθλιψη (8%), αυξημένο σωματικό βάρος (8%), τρόμος (8%), υπέρταση (7%), ορθοστατική υπόταση (7%), δυστονία (6%) και υπνηλία (5%).

Επιπλέον, η ασφάλεια της δεκανοϊκής αλοπεριδόλης αξιολογήθηκε σε 410 ασθενείς που συμμετείχαν σε 3 μελέτες σύγκρισης (1 μελέτη σύγκρισης της δεκανοϊκής αλοπεριδόλης έναντι της φλουφαιναζίνης και 2 μελέτες σύγκρισης του σκευάσματος δεκανοϊκής αλοπεριδόλης έναντι της από στόματος χορηγούμενης αλοπεριδόλης), 9 ανοικτές μελέτες και 1 μελέτη δόσης-ανταπόκρισης.

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ως εξής:

- Αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με αλοπεριδόλη.
- Αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με δεκανοϊκή αλοπεριδόλη και σχετίζονται με τη δραστική ουσία.
- Από μετεγκριτική εμπειρία με αλοπεριδόλη και δεκανοϊκή αλοπεριδόλη.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε (ή έχουν εκτιμηθεί από) κλινικές δοκιμές ή επιδημιολογικές μελέτες με αλοπεριδόλη και ταξινομούνται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές:	$\geq 1/10$
Συχνές:	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές:	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες:	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες:	$< 1/10.000$
Μη γνωστές:	δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με βάση την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Λευκοπενία		Πανκυτταροπενία Ακοκκιοκυτταραιμία Θρομβοπενία Ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία		Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Υπερπρολακτιναμία	Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης					Υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση Αϋπνία	Ψυχωσική διαταραχή Κατάθλιψη	Συγχυτική κατάσταση Απώλεια της γενετήσιας ορμής Γενετήσια ορμή μειωμένη Ανησυχία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Εξωπυραμιδική ή διαταραχή Υπερκινησία Κεφαλαλγία	Όψιμη δυσκινησία Ακαθυσία Βραδυκινησία Δυσκινησία Δυστονία Υποκινησία Υπερτονία Ζάλη Υπνηλία Τρόμος	Σπασμός Παρκινσονισμός Καταστολή Ακούσιες μυϊκές συσπάσεις	Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο Κινητική δυσλειτουργία Νυσταγμός	Ακίνησία Σημείο οδοντωτού τροχού Καθλωμένο προσωπείο
Οφθαλμικές διαταραχές		Κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών Οπτική διαταραχή	Θαμπή όραση		
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία		Κοιλιακή μαρμαρυγή Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου Κοιλιακή ταχυκαρδία Έκτακτες συστολές
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, Ορθοστατική υπόταση			

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Δύσπνοια	Βρογχόσπασμος	Οίδημα λάρυγγα Λαρυγγόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Έμετος Ναυτία Δυσκοιλιότητα Ξηροστομία Υπερέκκριση σιέλου			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές	Ηπατίτιδα Ίκτερος		Οξεία ηπατική ανεπάρκεια Χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Αντίδραση από φωτοευαισθησία Κνίδωση Κνησμός Υπεριδρωσία		Αγγειοοίδημα Αποφολιδωτική δερματίτιδα Λευκοκυτταροκλα στική αγγειίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Ραιβόκρανο, Μυϊκή ακαμψία Μυϊκοί σπασμοί Μυοσκελετική δυσκαμψία	Τρισμός Μυϊκές δεσμιδώσεις	Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων			
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περίόδου					Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. παράγραφο 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικ ού συστήματος και του μαστού		Στυτική δυσλειτουργία	Αμηνόρροια Γαλακτόρροια Δυσμηνόρροια Μαστοδυνία Δυσανεξία μαστού	Μηνορραγία Διαταραχές εμμήνου ρύσης Σεξουαλική δυσλειτουργία	Πριαπισμός Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Υπερθερμία Οίδημα Διαταραχή του βαδίσματος		Αιφνίδιος θάνατος Οίδημα προσώπου Υποθερμία

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια				
	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις		Σωματικό βάρος αυξημένο Σωματικό βάρος μειωμένο		Ηλεκτροκαρδιογρά φημα, διάστημα QT παρατεταμένο	

Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο, κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία), κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου και αιφνίδιος θάνατος έχουν αναφερθεί με την αλοπεριδόλη.

Επιδράσεις της κατηγορίας των αντιψυχωσικών

Καρδιακή ανακοπή έχει αναφερθεί με αντιψυχωσικά.

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων πνευμονικής εμβολής και περιπτώσεων εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά. Η συχνότητα δεν είναι γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Οι εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας με αλοπεριδόλη συνίστανται στην υπερβολική έκφραση των γνωστών φαρμακολογικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα πιο έντονα συμπτώματα είναι σοβαρές εξωπυραμидικές αντιδράσεις, υπόταση και καταστολή. Η εξωπυραμидική αντίδραση εκδηλώνεται με μυϊκή δυσκαμψία και με γενικευμένο ή εντοπισμένο τρόμο. Επίσης, πιθανή είναι η εκδήλωση υπέρτασης αντί για υπόταση.

Σε ακραίες περιπτώσεις, ο ασθενής μπορεί να περιέλθει σε κωματώδη κατάσταση με αναπνευστική καταστολή και υπόταση, που μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή ώστε να οδηγήσει σε κατάσταση που ομοιάζει με καταπληξία. Ο κίνδυνος κοιλιακής αρρυθμίας, πιθανώς συσχετιζόμενης με παράταση του διαστήματος QTc, πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική. Η αποτελεσματικότητα του ενεργού άνθρακα δεν έχει τεκμηριωθεί. Η διύλιση δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας επειδή αφαιρεί μόνο πολύ μικρές ποσότητες αλοπεριδόλης (βλ. παράγραφο 5.2).

Για ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση πρέπει να εξασφαλιστεί η βατότητα των αεραγωγών με χρήση στοματοφαρυγγικού αεραγωγού ή ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Η αναπνευστική καταστολή μπορεί να απαιτήσει τεχνητή αναπνοή.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται το ΗΚΓ και τα ζωτικά σημεία και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι το ΗΚΓ να γίνει φυσιολογικό. Η αντιμετώπιση των σοβαρών αρρυθμιών συνιστάται να πραγματοποιείται με κατάλληλα αντιαρρυθμικά μέτρα.

Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρευση μπορούν να αντιμετωπιστούν με χρήση ενδοφλέβιων υγρών, πλάσματος ή συμπυκνωμένης λευκοματίνης και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως ντοπαμίνη ή νοραδρεναλίνη. Η αδρεναλίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται επειδή, παρουσία της αλοπεριδόλης, μπορεί να προκαλέσει έντονη υπόταση.

Σε περιπτώσεις σοβαρών εξωπυραμидικών αντιδράσεων συνιστάται η παρεντερική χορήγηση ενός αντιπαρκινσονικού φαρμακευτικού προϊόντος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοληπτικά, αντιψυχωσικά, παράγωγα βουτυροφαινόνης, κωδικός ATC: N05AD01.

Μηχανισμός δράσης

Η αλοπεριδόλη είναι ένα αντιψυχωσικό που ανήκει στην ομάδα των βουτυροφαινονών. Είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής των κεντρικών υποδοχέων της ντοπαμίνης τύπου 2 και στις συνιστώμενες δόσεις, έχει χαμηλή α1 αντι-αδρενεργική δράση και δεν παρουσιάζει αντισταμινική ή αντιχολινεργική δράση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αλοπεριδόλη καταστέλλει τις παραληρητικές ιδέες και τις ψευδαισθήσεις ως άμεση συνέπεια της αναστολής της ντοπαμινεργικής μεταγωγής σημάτων στη μεσομεταιχμιακή οδό. Η κεντρική ανασταλτική δράση της ντοπαμίνης παρουσιάζει δράση στα βασικά γάγγλια (μελαινοραβδωτά δεμάτια). Η αλοπεριδόλη προκαλεί επαρκή ψυχοκινητική καταστολή, που εξηγεί την ευνοϊκή δράση στη μανία και σε άλλα σύνδρομα με διέγερση.

Η δράση στα βασικά γάγγλια πιθανώς αποτελεί τη βασική εξήγηση των εξωπυραμидικών κινητικών ανεπιθύμητων ενεργειών (δυστονία, ακαθυσία και παρκινσονισμός).

Οι αντντοπαμινεργικές δράσεις της αλοπεριδόλης επί των λακτοτρόπων κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης εξηγούν την υπερπρολακτιναιμία που οφείλεται στην αναστολή της επαγόμενης από τη ντοπαμίνη τονικής αναστολής της έκκρισης προλακτίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της αλοπεριδόλης μετά τη χορήγηση του δισκίου ή του πόσιμου διαλύματος είναι 60 έως 70%. Τα μέγιστα επίπεδα της αλοπεριδόλης στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 έως 6 ωρών από την από στόματος χορήγηση. Μεταξύ των ασθενών παρατηρήθηκε υψηλή διακύμανση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη της θεραπείας.

Κατανομή

Η μέση σύνδεση της αλοπεριδόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 88 έως 92%. Υπάρχει υψηλή διακύμανση μεταξύ των ασθενών ως προς τη σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αλοπεριδόλη κατανέμεται ταχέως σε διάφορους ιστούς και όργανα, όπως υποδεικνύεται από το μεγάλο όγκο κατανομής (μέσες τιμές 8 έως 21 l/kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της δόσης). Η αλοπεριδόλη διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Διαπερνά επίσης τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Η αλοπεριδόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Οι κύριες μεταβολικές οδοί της αλοπεριδόλης στον άνθρωπο περιλαμβάνουν γλυκουρονιδίωση, αναγωγή κετονών, οξειδωτική N-απαλκυλίωση και σχηματισμό μεταβολιτών πυριδινίου. Οι μεταβολίτες της αλοπεριδόλης δεν θεωρείται ότι συμβάλλουν σημαντικά στη δράση της, ωστόσο, η οδός αναγωγής ευθύνεται περίπου για το 23% του βιομετασχηματισμού, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αποκλειστεί πλήρως η μετατροπή του ανηγμένου μεταβολίτη της αλοπεριδόλης ξανά σε αλοπεριδόλη. Τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της αλοπεριδόλης. Η αναστολή ή η επαγωγή του CYP3A4 ή η αναστολή του CYP2D6, μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της αλοπεριδόλης. Η μείωση της δράσης του ενζύμου CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης.

Αποβολή

Η τελική ημίσεια ζωή αποβολής της αλοπεριδόλης είναι κατά μέσο όρο 24 ώρες (εύρος μέσων τιμών από 15 έως 37 ώρες) μετά την από στόματος χορήγηση. Η φαινομενική κάθαρση της αλοπεριδόλης μετά από εξωαγγειακή χορήγηση κυμαίνεται από 0,9 έως 1,5 l/h/kg και μειώνεται στα άτομα με μειωμένο μεταβολισμό μέσω του CYP2D6. Η μειωμένη δράση του ενζύμου CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης. Σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, η διακύμανση (συντελεστής διακύμανσης, %) της κάθαρσης της αλοπεριδόλης μεταξύ των ασθενών εκτιμήθηκε στο 44%. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αλοπεριδόλης, το 21% της δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα και το 33% στα ούρα. Λιγότερο από 3% της δόσης αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα.

Γραμμικότητα/ μη γραμμικότητα

Στους ενήλικες η σχέση μεταξύ της δόσης της αλοπεριδόλης και των συγκεντρώσεων στο πλάσμα είναι γραμμική.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Οι συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν υψηλότερες σε σύγκριση με νεότερους ενήλικες στους οποίους χορηγήθηκε η ίδια δόση. Τα αποτελέσματα από μικρές κλινικές μελέτες υποδεικνύουν χαμηλότερη κάθαρση και μεγαλύτερη ημίσεια ζωή αποβολής της αλοπεριδόλης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα αποτελέσματα βρίσκονται εντός της διακύμανσης που παρατηρείται στη φαρμακοκινητική της αλοπεριδόλης. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αλοπεριδόλης δεν έχει αξιολογηθεί. Περίπου το ένα τρίτο της δόσης της αλοπεριδόλης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως μεταβολίτες. Λιγότερο από 3% της χορηγούμενης αλοπεριδόλης αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολίτες της αλοπεριδόλης δεν θεωρείται ότι συμβάλλουν σημαντικά στη δράση της, αν και δεν

μπορεί να αποκλειστεί πλήρως η μετατροπή του ανηγμένου μεταβολίτη της αλοπεριδόλης ξανά σε αλοπεριδόλη. Παρόλο που η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την αποβολή της αλοπεριδόλης σε κλινικά σημαντικό βαθμό, συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ιδιαίτερα στους ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία, λόγω της μεγάλης ημίσειας ζωής της αλοπεριδόλης και του ανηγμένου μεταβολίτη της, καθώς και της πιθανότητας συσσώρευσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής της αλοπεριδόλης και της υψηλής σύνδεσης με πρωτεΐνες, μόνο πολύ μικρές ποσότητες απομακρύνονται με διύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αλοπεριδόλης δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχει σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της αλοπεριδόλης, λόγω του εκτενούς μεταβολισμού της στο ήπαρ. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσαρμογή της δόσης και προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν ληφθεί περιορισμένα δεδομένα για τη συγκέντρωση στο πλάσμα σε παιδιατρικές μελέτες, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 78 ασθενείς με διάφορες διαταραχές (σχιζοφρένεια, ψυχωσική διαταραχή, σύνδρομο Tourette, αυτισμό) που έλαβαν δόσεις αλοπεριδόλης από στόματος έως 30 mg/ημέρα. Σε αυτές τις μελέτες συμπεριλήφθηκαν κυρίως παιδιά και έφηβοι ηλικίας μεταξύ 2 και 17 ετών. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα που μετρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία και μετά από θεραπείες ποικίλης διάρκειας, ήταν μη ανιχνεύσιμες ή κυμαίνονταν έως τη μέγιστη συγκέντρωση των 44,3 ng/ml. Όπως συμβαίνει και στους ενήλικες, παρατηρήθηκε υψηλή διακύμανση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα μεταξύ των ασθενών. Στα παιδιά παρατηρήθηκε τάση για βραχύτερη ημίσεια ζωή σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Σε 2 μελέτες σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία με αλοπεριδόλη για την αντιμετώπιση ακούσιων επαναλαμβανόμενων σπασμωδικών κινήσεων και συνδρόμου Tourette, η θετική ανταπόκριση συσχετίστηκε με συγκεντρώσεις στο πλάσμα 1 έως 4 ng/ml.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Θεραπευτικές συγκεντρώσεις

Με βάση τα δημοσιευμένα δεδομένα από πολλές κλινικές μελέτες, θεραπευτική ανταπόκριση επιτυγχάνεται στους περισσότερους ασθενείς με οξεία ή χρόνια σχιζοφρένεια με συγκεντρώσεις στο πλάσμα 1 έως 10 ng/ml. Για ένα υποσύνολο ασθενών μπορεί να απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις ως αποτέλεσμα της υψηλής διακύμανσης της φαρμακοκινητικής της αλοπεριδόλης μεταξύ των ασθενών.

Σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας, θεραπευτική ανταπόκριση μπορεί να επιτευχθεί με χαμηλές συγκεντρώσεις που φθάνουν τα 0,6 έως 3,2 ng/ml, όπως εκτιμάται με βάση τις μετρήσεις κατάληψης του υποδοχέα D₂ και την υπόθεση ότι ένα επίπεδο κατάληψης του υποδοχέα D₂ της τάξεως του 60 έως 80% είναι το πιο κατάλληλο για την επίτευξη θεραπευτικής ανταπόκρισης και τον περιορισμό των εξωπυραμидικών συμπτωμάτων. Κατά μέσο όρο, συγκεντρώσεις σε αυτό το εύρος επιτυγχάνονται με δόσεις 1 έως 4 mg ημερησίως.

Λόγω της υψηλής διακύμανσης της φαρμακοκινητικής της αλοπεριδόλης μεταξύ των ασθενών, καθώς και της σχέσης συγκέντρωσης-επίδρασης, συνιστάται προσαρμογή της ατομικής δόσης αλοπεριδόλης με βάση την ανταπόκριση του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που υποδεικνύουν καθυστέρηση 5 ημερών στην επίτευξη της μισής μέγιστης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Σε

μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μέτρησης των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης στο αίμα.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Ο κίνδυνος εμφάνισης παράτασης του διαστήματος QTc αυξάνεται με τη δόση και με τις συγκεντρώσεις της αλοπεριδόλης στο πλάσμα.

Εξωπυραμидικά συμπτώματα

Εξωπυραμидικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εντός του θεραπευτικού εύρους, αν και η συχνότητα είναι συνήθως μεγαλύτερη με δόσεις που οδηγούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις από τις θεραπευτικές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Στα τρωκτικά, η χορήγηση αλοπεριδόλης κατέδειξε ελάττωση της γονιμότητας, περιορισμένη τετατογένεση καθώς και εμβρυοτοξικές επιδράσεις.

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης της αλοπεριδόλης, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις των αδενωμάτων της υπόφυσης και των καρκινωμάτων του μαστικού αδένα σε θηλυκούς ποντικούς. Οι όγκοι αυτοί μπορεί να προκλήθηκαν από παρατεταμένο ανταγωνισμό των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης και από υπερπρολακτιναιμία. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους όγκους στα τρωκτικά αναφορικά με τον κίνδυνο στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Η αλοπεριδόλη έχει καταδειχθεί ότι μπλοκάρει το καρδιακό κανάλι του hERG, σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες *in vitro*. Σε έναν αριθμό μελετών *in vivo*, η ενδοφλέβια χορήγηση αλοπεριδόλης σε μερικά ζωικά μοντέλα προκάλεσε σημαντική παράταση του διαστήματος QTc σε δόσεις περίπου 0,3 mg/kg, οδηγώντας σε επίπεδα C_{max} στο πλάσμα τουλάχιστον 7 έως 14 φορές υψηλότερα από ότι οι θεραπευτικές για τον άνθρωπο συγκεντρώσεις στο πλάσμα των 1 έως 10 ng/ml οι οποίες ήταν αποτελεσματικές στην πλειοψηφία των ασθενών σε κλινικές μελέτες. Αυτές οι ενδοφλέβιες δόσεις που οδήγησαν σε παράταση του διαστήματος QTc δεν προκάλεσαν αρρυθμίες. Σε κάποιες μελέτες σε ζώα, ενδοφλέβιες δόσεις 1 mg/kg ή υψηλότερες προκάλεσαν παράταση του διαστήματος QTc και/ή κοιλιακές αρρυθμίες σε επίπεδα C_{max} στο πλάσμα τουλάχιστον 38 έως 137 φορές υψηλότερα από τις θεραπευτικές για τον άνθρωπο συγκεντρώσεις στο πλάσμα οι οποίες ήταν αποτελεσματικές στην πλειοψηφία των ασθενών σε κλινικές μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)
Γαλακτικό οξύ
Κεκαθαρμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Το πόσιμο διάλυμα HALDOL μπορεί να αναμειχθεί με νερό προς διευκόλυνση της χορήγησης της δόσης, αλλά δεν πρέπει να αναμειγνύεται με οποιοδήποτε άλλο υγρό (βλ. παράγραφο 4.2).

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το άνοιγμα: 3 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πόσιμο διάλυμα – σταγονομετρικός περιέκτης:

15 ml ή 30 ml του διαλύματος περιέχονται σε LDPE σταγονομετρικό περιέκτη, με σφραγισμένο πώμα ασφαλείας HDPE για παιδιά.

Πόσιμο διάλυμα – φιάλη με σύριγγα για χορήγηση από στόματος:

100 ml καστανόχρωμης γυάλινης φιάλης, με σφραγισμένο πώμα ασφαλείας LDPE για παιδιά και με 2,5 ml σύριγγα LDPE για χορήγηση από στόματος βαθμονομημένη σε χιλιοστόλιτρα ή/και χιλιοστόγραμμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Μάλτα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6153

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Μαρτίου 1977

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 05 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

28/12/2023