

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Галоперидол Велфарм, 5 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: галоперидол.

Каждый мл раствора содержит 5,0 мг галоперидола.

Каждая ампула объемом 1 мл содержит 5,0 мг галоперидола.

Каждая ампула объемом 2 мл содержит 10,0 мг галоперидола.

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 5,0 мг галоперидола.

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 10,0 мг галоперидола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые (старше 18 лет):

- Быстрое купирование тяжелого острого психомоторного возбуждения, связанного с психотическим расстройством или маниакальными эпизодами при биполярном расстройстве I типа при неэффективности пероральной терапии.
- Неотложная терапия делирия при неэффективности нефармакологических методов.
- Лечение хореи Гентингтона легкой и умеренной степени тяжести, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся, а пероральная терапия не подходит.
- Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов с умеренным и высоким риском в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся.
- Комбинированная терапия послеоперационной тошноты и рвоты, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуется начинать лечение с низкой дозы, которую в дальнейшем следует титровать в зависимости от ответа на терапию, для подбора минимальной эффективной дозы (см. раздел 5.2.).

Рекомендации по дозированию препарата у взрослых пациентов

Быстрое купирование тяжелого острого психомоторного возбуждения, связанного с психотическим расстройством или маниакальными эпизодами при биполярном расстройстве I типа при неэффективности пероральной терапии

- 5 мг.
- Можно повторять каждый час до достижения контроля симптомов.
- У большинства пациентов достаточный эффект достигается при дозе до 15 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.
- Необходимость более длительного назначения препарата следует оценить на ранней стадии лечения (см. раздел 4.4.). Применение препарата следует прекратить, как только для этого будут клинические показания. В случае, если потребуются дальнейшее лечение, необходимо начать прием галоперидола в таблетках в той же дозе (коэффициент пересчета дозы 1:1) с последующей корректировкой дозы в зависимости от ответа на терапию.

Неотложная терапия делирия при неэффективности нефармакологических методов

- 1–10 мг.
- Лечение следует начинать с минимально возможной дозы. В случае, если возбуждение сохраняется, дозу следует увеличивать с интервалом от 2 до 4 часов, до достижения максимальной суточной дозы 10 мг.

Лечение хореи Гентингтона легкой и умеренной степени тяжести, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся, а пероральная терапия не подходит

- 2–5 мг.
- Можно повторять каждый час до достижения контроля симптомов или до достижения максимальной суточной дозы 10 мг.

Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов с умеренным и высоким риском в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся

- 1–2 мг при индукции или за 30 минут до окончания анестезии.

Комбинированная терапия послеоперационной тошноты и рвоты, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся

- 1–2 мг.

Отмена терапии

Рекомендовано постепенное снижение дозы препарата (см. раздел 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая начальная доза галоперидола у пожилых пациентов составляет половину минимальной дозы для взрослых. В дальнейшем доза может быть подобрана в зависимости от индивидуального ответа на терапию. У пожилых пациентов рекомендуется осторожное и постепенное повышение дозы. Максимальная суточная доза составляет 5 мг.

Дозы выше 5 мг/сутки можно рассматривать только у пациентов, которые переносят более высокие дозы, и только после повторной оценки ожидаемой пользы и возможного риска для пациента индивидуально.

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Коррекция дозы не рекомендуется, но при лечении пациентов с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность.

Тем не менее, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться более низкая изначальная доза, в дальнейшем назначение и коррекция дозы проводятся в зависимости от индивидуального ответа на терапию (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Поскольку галоперидол интенсивно метаболизируется в печени, рекомендуется уменьшить начальную дозу вдвое. В дальнейшем доза может быть подобрана в зависимости от индивидуального ответа на терапию (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Применение препарата у детей и подростков до 18 лет противопоказано, поскольку отсутствуют данные клинических исследований по безопасности и эффективности применения у данной группы пациентов.

Способ применения

Внутривенно и внутримышечно.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к галоперидолу и/или другим производным бутирофенона или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Кома.
- Угнетение центральной нервной системы (ЦНС).
- Болезнь Паркинсона.
- Деменция с тельцами Леви.

- Прогрессирующий супрануклеарный паралич.
- Врожденный синдром удлиненного интервала QT или наличие удлинения интервала QT в анамнезе.
- Недавно перенесенный острый инфаркт миокарда.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Желудочковая аритмия или полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе.
- Некомпенсированная гипокалиемия.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (см. раздел 4.5.).
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (вследствие отсутствия данных клинических исследований).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, (в т.ч. стенокардия, нарушения внутрисердечной проводимости), эпилепсия, печеночная и/или почечная недостаточность, гипертиреоз (с явлениями тиреотоксикоза), легочно-сердечная и дыхательная недостаточность (в т.ч. при ХОБЛ и острых инфекционных заболеваниях), гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи, алкоголизм, депрессия, пожилой возраст.

Повышение смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией

У пациентов с психическими расстройствами, принимающих антипсихотические препараты, в том числе галоперидол, зарегистрированы редкие случаи внезапной смерти (см. раздел 4.8.).

У пациентов пожилого возраста с психозом на фоне деменции, получающих антипсихотические препараты, отмечается повышенный риск смерти. Анализ семнадцати плацебоконтролируемых исследований (анализ первых 10 недель терапии), в основном, с участием пациентов, принимавших атипичные антипсихотические препараты, показал, что риск смерти у пациентов, получавших лечение, в 1,6–1,7 раза выше риска смерти у пациентов, принимавших плацебо. В ходе 10-недельного контролируемого исследования смертность у пациентов, получавших антипсихотические препараты, составила около 4,5 % по сравнению с 2,6 % в группе плацебо. Хотя причины смерти были различны, большинство летальных исходов имели сердечно-сосудистую (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть) или инфекционную (например, пневмония) природу. Наблюдательные исследования дают основания полагать, что применение галоперидола у пациентов

пожилого возраста также связано с повышенной смертностью. Эта связь может быть более выражена при применении галоперидола, чем атипичных антипсихотических препаратов, отчетливее всего проявляется в первые 30 дней после начала лечения и сохраняется не менее 6 месяцев. В какой степени данная связь обусловлена лекарственным препаратом, а в какой сопутствующими заболеваниями и другими характеристиками пациентов, пока не установлено.

Препарат Галоперидол Велфарм раствор для внутривенного и внутримышечного введения, не предназначен для лечения нарушений поведения, связанных с деменцией.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

При применении галоперидола, помимо внезапной смерти, были зарегистрированы удлинение интервала QTc и/или желудочковые аритмии (см. разделы 4.3. и 4.8.). Риск этих явлений возрастает при применении высоких доз препарата, при высоких концентрациях галоперидола в плазме крови, у предрасположенных пациентов или при парентеральном применении, в особенности, при внутривенном введении.

При введении препарата внутривенно, необходим постоянный контроль электрокардиограммы (ЭКГ) для выявления удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении у пациентов с брадикардией, заболеваниями сердца, удлинением интервала QTc в семейном анамнезе или при употреблении алкоголя в больших дозах в анамнезе. Также осторожность необходима при лечении пациентов с потенциально высокими концентрациями галоперидола в плазме крови (см. раздел 4.4., подраздел «Медленные метаболиты по изоферменту CYP2D6»). До начала лечения рекомендуется провести контроль ЭКГ. Во время лечения следует оценить необходимость мониторинга ЭКГ с целью выявления удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий у всех пациентов. Постоянный контроль ЭКГ необходим при повторном внутримышечном введении препарата. У пациентов, которым препарат был назначен для профилактики или лечения послеоперационной тошноты и рвоты, постоянный контроль ЭКГ рекомендуется проводить в течение 6 часов после инъекции.

Рекомендуется снизить дозу при удлинении интервала QTc во время лечения, и если QTc превышает 500 мс, галоперидол должен быть отменен.

Нарушения электролитного баланса, такие как гипокалиемия и гипомagneмия, повышают риск развития желудочковых аритмий и должны быть компенсированы до начала лечения галоперидолом. Рекомендуется предварительный и периодический контроль содержания электролитов в плазме крови.

Также были зарегистрированы тахикардия и артериальная гипотензия (в том числе

ортостатическая гипотензия) (см. раздел 4.8)). При назначении галоперидола пациентам с артериальной гипотензией или ортостатической гипотензией рекомендуется соблюдать осторожность.

Цереброваскулярные события

В рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях отмечалось повышение риска цереброваскулярных нежелательных явлений при применении некоторых атипичных антипсихотических препаратов у пациентов с деменцией приблизительно в 3 раза. В наблюдательных исследованиях, в которых сравнивалась частота инсульта у пожилых пациентов, получавших какой-либо антипсихотический препарат, и пациентов, не принимавших такие лекарственные препараты, выявлена повышенная частота инсульта в первой группе пациентов. Эта частота может быть выше при применении всех бутирофенонов, включая галоперидол. Механизм повышения риска не установлен. Нельзя исключить повышение риска и у других групп пациентов. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска инсульта.

Злокачественный нейролептический синдром

При применении галоперидола может развиваться злокачественный нейролептический синдром – редкая реакция по типу идиосинкразии, характеризующейся гипертермией, генерализованной мышечной ригидностью, вегетативной лабильностью, нарушением сознания и повышением активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Ранним признаком данного синдрома часто является гипертермия. Необходимо незамедлительно прерывать лечение антипсихотическими препаратами и, в условиях тщательного наблюдения, начать соответствующую поддерживающую терапию.

Поздняя дискинезия

Поздняя дискинезия может возникнуть у некоторых пациентов при длительном применении или отмене лекарственного препарата. Синдром проявляется, главным образом, ритмичными произвольными движениями мышц языка, лица, губ или челюсти. У некоторых пациентов проявления могут носить постоянный характер. Синдром может быть маскирован при возобновлении лечения, при повышении дозы или при переходе на лечение другим антипсихотическим препаратом. При появлении признаков и симптомов поздней дискинезии необходимо рассмотреть возможность отмены всех антипсихотических препаратов, включая данный препарат.

Экстрапирамидные симптомы

Могут наблюдаться экстрапирамидные симптомы (например, тремор, ригидность мышц, гиперсаливация, брадикардия, акатизия, острая мышечная дистония). При применении галоперидола может развиваться акатизия, характеризующаяся субъективно неприятным

или тревожным беспокойством и потребностью все время быть в движении, часто сопровождающимися невозможностью сидеть или стоять спокойно. Наиболее вероятно развитие акатизии в течение первых нескольких недель лечения. Для пациентов с такими симптомами повышение дозы может представлять опасность.

Острая мышечная дистония может возникнуть в течение первых нескольких дней лечения препаратом, но также может появиться и в более поздние сроки или после повышения дозы. Симптомы мышечной дистонии: кривошея, гримасничанье, спазм жевательной мускулатуры (тризм), высовывание языка и необычные движения глаз, включая окулогирный криз. У пациентов мужского пола и лиц более молодого возраста риск развития таких реакций выше. При развитии острой мышечной дистонии следует прекратить применение препарата.

При необходимости купирования экстрапирамидных симптомов можно применять противопаркинсонические препараты антихолинергического действия, однако, их применение в качестве профилактической меры не рекомендуется. Если требуется одновременное лечение противопаркинсоническим препаратом, а он выводится быстрее, чем галоперидол, то его прием следует продолжить и после отмены препарата, чтобы избежать развития или обострения экстрапирамидных симптомов. При одновременном применении антихолинергических препаратов, в том числе противопаркинсонических препаратов, с данным препаратом необходимо помнить о возможности повышения внутриглазного давления.

Судороги/припадки

Сообщалось, что галоперидол может вызывать судороги. При лечении пациентов с эпилепсией и в состояниях, предрасполагающих к развитию судорог (например, алкогольный абстинентный синдром, травма головного мозга), следует соблюдать осторожность.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Поскольку галоперидол метаболизируется в печени, рекомендуется снижение дозы и соблюдение мер предосторожности при лечении пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2. и 5.2.). Известны отдельные случаи нарушения функции печени или гепатита, чаще всего холестатического (см. раздел 4.8.).

Нарушения со стороны эндокринной системы

Тироксин может усилить токсичность галоперидола. Антипсихотические препараты у пациентов с гипертиреозом должны применяться с осторожностью и только в сочетании с терапией, направленной на достижение эутиреоидного состояния.

К гормональным эффектам антипсихотических препаратов относится гиперпролактинемия,

которая может вызывать галакторею, гинекомастию и олигоменорею или аменорею (см. раздел 4.8.). Исследования культур тканей показывают, что пролактин может стимулировать рост клеток опухолей молочной железы у человека. Хотя четкой связи между применением антипсихотических препаратов и раком молочной железы у человека в клинических и эпидемиологических исследованиях не выявлено, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с соответствующим медицинским анамнезом. У пациентов с исходной гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактинзависимыми опухолями данный препарат следует применять с осторожностью. При применении галоперидола отмечались гипогликемия и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (см. раздел 4.8.).

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Так как у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, часто наблюдаются приобретенные факторы риска ВТЭ, необходимо выявить все возможные факторы риска ВТЭ до начала и во время лечения препаратом и предпринять соответствующие профилактические меры.

Ответ на лечение и отмена препарата

При шизофрении ответ на лечение антипсихотическими препаратами может быть отсроченным. В случае отмены антипсихотических препаратов, симптомы, связанные с основным заболеванием, могут не возобновляться и не проявляться в течение нескольких недель или месяцев.

Были очень редкие сообщения об острых симптомах отмены (включая тошноту, рвоту, бессонницу), возникших после резкой отмены высоких доз антипсихотических препаратов. Рекомендуется постепенное снижение дозы в качестве меры предосторожности.

Пациенты с депрессией

Не рекомендуется применять препарат в монотерапии у пациентов с преобладанием симптомов депрессии. Препарат можно комбинировать с антидепрессантами для лечения состояний, которые характеризуются сочетанием депрессии и психоза (см. раздел 4.5.).

Смена мании депрессией

Существует риск смены мании депрессией у пациентов, получающих лечение по поводу маниакальных эпизодов биполярного расстройства. Тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития депрессии с сопутствующими рисками, такими как суицидальное поведение, крайне важно для предотвращения развития подобных состояний.

Медленные метаболизаторы по изоферменту CYP2D6

У пациентов, которые являются медленными метаболизаторами по изоферменту цитохрома

P450 CYP2D6 и которые одновременно принимают ингибиторы CYP3A4, препарат следует применять с осторожностью.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Противопоказано одновременное применение данного препарата с лекарственными препаратами, которые вызывают удлинение интервала QTc (см. раздел 4.3.). Примерами таких препаратов являются:

- Антиаритмические препараты IA класса (например, дизопирамид, хинидин).
- Антиаритмические препараты III класса (амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол).
- Некоторые антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам).
- Некоторые антибиотики (азитромицин, кларитромицин, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, телитромицин).
- Другие антипсихотические препараты (производные фенотиазина, сертиндол, пимозид, зипрасидон).
- Некоторые противогрибковые препараты (пентамидин).
- Некоторые противомалярийные препараты (галофантрин).
- Некоторые препараты, влияющие на желудочно-кишечный тракт (доласетрон).
- Некоторые лекарственные препараты для лечения онкологических заболеваний (торемифен, вандетаниб).
- Некоторые другие лекарственные препараты (бепридил, метадон).

Данный перечень не является исчерпывающим.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата в комбинации с лекарственными препаратами, вызывающими нарушения электролитного баланса (см. раздел 4.4.).

Лекарственные препараты, которые могут повышать концентрации галоперидола в плазме крови

Метаболизм галоперидола осуществляется несколькими путями (см. раздел 5.2.). Основной путь – глюкуронирование и восстановление до кетонов. Также в метаболизме участвует система изоферментов цитохрома P450, особенно CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6. Подавление этих путей метаболизма другим лекарственным препаратом или снижение активности изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентраций галоперидола в плазме крови. Возможен аддитивный эффект подавления активности

изофермента CYP3A4 и снижения активности изофермента CYP2D6 (см. раздел 5.2.).

Исходя из ограниченной и, в ряде случаев, противоречивой информации, потенциальное повышение концентрации галоперидола в плазме крови при одновременном применении ингибитора изофермента CYP3A4 и/или CYP2D6 может достигать от 20 до 40 %, хотя в некоторых случаях зарегистрировано повышение до 100 %. Примерами лекарственных препаратов, которые могут привести к повышению концентрации галоперидола в плазме крови (исходя из клинического опыта или механизмов межлекарственных взаимодействий), являются:

- Ингибиторы изофермента CYP3A4 – алпразолам, флувоксамин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, саквинавир, верапамил, вариконазол.
- Ингибиторы изофермента CYP2D6 – бупропион, хлорпромазин, дулоксетин, пароксетин, прометазин, сертралин, венлафаксин.
- Комбинированные ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 – флуоксетин, ритонавир.
- С неустоновленным механизмом – буспирон.

Данный перечень не является исчерпывающим.

Повышение концентраций галоперидола в плазме крови может увеличить риск нежелательных явлений, в том числе, удлинения интервала QTc (см. раздел 4.4.). Удлинение интервала QTc наблюдалось при применении галоперидола в комбинации с ингибиторами метаболизма кетоконазолом (400 мг/сут) и пароксетином (20 мг/сутки).

У пациентов, принимающих галоперидол одновременно с такими лекарственными препаратами, рекомендуется проводить мониторинг признаков или симптомов усиления или удлинения фармакологического действия галоперидола, а дозу препарата, при необходимости, снизить.

Лекарственные препараты, которые могут снижать концентрации галоперидола в плазме крови

Одновременное применение галоперидола с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может привести к постепенному снижению концентраций галоперидола в плазме крови до такой степени, что эффективность его также снизится. Примерами таких препаратов являются: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Перечень не является исчерпывающим.

Индукция ферментов может наблюдаться уже через несколько дней применения препарата. Максимальная индукция ферментов, как правило, наблюдается приблизительно через 2 недели и может сохраняться некоторое время после отмены терапии лекарственным препаратом. При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4

рекомендуется проводить наблюдение за пациентом, а дозу препарата при необходимости, увеличить. После отмены индуктора изофермента CYP3A4 концентрация галоперидола может постепенно возрасти, следовательно, может возникнуть необходимость снизить дозу препарата.

Известно, что вальпроат натрия подавляет глюкуронирование, но не влияет на концентрации галоперидола в плазме крови.

Влияние галоперидола на другие лекарственные препараты

Галоперидол может усиливать действие средств, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя, снотворных, седативных препаратов и сильных анальгетиков. Также отмечалось усиление действия на ЦНС при комбинации с метилдопой.

Галоперидол ослабляет действие адреналина и других лекарственных препаратов с симптоматической активностью (например, стимуляторов наподобие амфетаминов) и приводит к извращению антигипертензивного действия адреноблокаторов, таких как гуанетидин.

Галоперидол может ослаблять действие леводопы и других агонистов дофамина.

Галоперидол является ингибитором изофермента CYP2D6. Галоперидол тормозит метаболизм трициклических антидепрессантов (таких как, имипрамин, дезипрамин), тем самым способствуя повышению их концентраций в плазме крови.

Другие формы взаимодействия

В редких случаях при одновременном применении солей лития и галоперидола наблюдались следующие расстройства: энцефалопатия, экстрапирамидная симптоматика, поздняя дискинезия, злокачественный нейролептический синдром, острый мозговой синдром и кома. Большинство этих симптомов обратимы. Являются ли эти симптомы проявлением определенной нозологической формы, пока неясно.

Тем не менее, при появлении подобной симптоматики у пациентов, принимающих одновременно соли лития и галоперидол, следует немедленно прекратить применение препаратов.

Выявлен антагонизм галоперидола по отношению к антикоагулянту фениндиону.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении у небольшого числа беременных женщин (более 400 случаев беременности с известным исходом) не подтверждают наличия тератогенного действия, фетотоксичности или неонатальной токсичности галоперидола. Тем не менее, описаны отдельные случаи врожденных дефектов развития на фоне применения галоперидола в сочетании с другими лекарственными препаратами во время беременности. В

исследованиях на животных установлено токсическое действие на репродуктивную функцию. В качестве меры предосторожности следует избегать применения препарата во время беременности.

У новорожденных, подвергавшихся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе галоперидола) в течение III триместра беременности, существует риск развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены, которые могут различаться по степени тяжести и продолжительности после родов. У них отмечались возбуждение, гипертонус, гипотонус, тремор, сонливость, дыхательная недостаточность и нарушение вскармливания. Следовательно, рекомендуется тщательное наблюдение за новорожденными.

Лактация

Галоперидол проникает в грудное молоко. Галоперидол в небольших количествах выявляется в плазме крови и моче новорожденных, получавших грудное молоко матерей, принимавших галоперидол. Информации о влиянии галоперидола на организм младенцев, находящихся на грудном вскармливании, недостаточно. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии препаратом необходимо принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

Фертильность

Галоперидол повышает концентрацию пролактина. Гиперпролактинемия может подавлять синтез гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в гипоталамусе, что приводит к снижению секреции гонадотропинов в гипофизе. Это вызывает нарушение репродуктивной функции в результате торможения синтеза половых гормонов у мужчин и женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Галоперидол оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Может наблюдаться седативный эффект или нарушение концентрации внимания в той или иной степени, особенно при применении высоких доз и в начале терапии. Данные эффекты усиливаются алкоголем. Пациентам следует рекомендовать воздержание от управления транспортными средствами и не предпринимать действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, во время лечения препаратом.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций основана на данных исследований и опыта клинического применения в пострегистрационном периоде галоперидола и представлена в соответствии

со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным). В каждой частичной категории нежелательные реакции распределены по системно-органным классам.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения; частота неизвестна – панцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; частота неизвестна – анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения: редко – гиперпролактинемия; частота неизвестна – неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна – гипогликемия.

Психические нарушения: очень часто – возбуждение, бессонница; часто – психотическое расстройство, депрессия; нечасто – состояние спутанности сознания, отсутствие либидо, снижение либидо, беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – экстрапирамидные расстройства, гиперкинезия, головная боль; часто – поздняя дискинезия, акатизия, брадикинезия, дискинезия, дистония, гипокинезия, гипертонус, головокружение, сонливость, тремор; нечасто – судороги, паркинсонизм, седация, непроизвольные мышечные сокращения; редко – злокачественный нейролептический синдром, нарушение координации движений, нистагм; частота неизвестна – акинезия, ригидность по типу «зубчатого колеса», маскообразное лицо.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – спазм взора, расстройства зрения; нечасто – нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия; частота неизвестна – фибрилляция желудочков, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, экстрасистолия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка; редко – бронхоспазм; частота неизвестна – отек гортани, ларингоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – рвота, тошнота, запор, сухость во рту, повышенное слюноотделение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – отклонение от нормы функциональных проб печени; нечасто – гепатит, желтуха; частота неизвестна – острая печеночная недостаточность, холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; нечасто – реакция фоточувствительности, крапивница, зуд, гипергидроз; частота неизвестна – ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – кривошея, ригидность мышц, мышечные спазмы, скованность опорно-двигательного аппарата; редко – тризм, мышечные подергивания; частота неизвестна – рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – задержка мочи.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния: частота неизвестна – синдром отмены у новорожденных.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – эректильная дисфункция; нечасто – аменорея, галакторея, дисменорея, боль в молочных железах, дискомфорт в молочных железах; редко – меноррагия, нарушения менструального цикла, нарушение половой функции; частота неизвестна – приапизм, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – гипертермия, отек, нарушение походки; частота неизвестна – внезапная смерть, отек лица, гипотермия.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – увеличение массы тела, снижение массы тела; частота неизвестна – удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Класс-специфические эффекты антипсихотических препаратов: при применении антипсихотических препаратов также были зарегистрированы случаи остановки сердца, венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен. Частота данных нежелательных реакций не установлена.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка галоперидолом проявляется усилением известных фармакологических эффектов и нежелательных реакций. Симптомы передозировки: выраженные экстрапирамидные расстройства, артериальная гипотензия и седация. Экстрапирамидные расстройства проявляются ригидностью мышц и генерализованным или локальным тремором. Наряду с артериальной гипотензией также возможно развитие артериальной гипертензии.

В тяжелых случаях пациент впадает в кому, у него отмечается угнетение дыхания и артериальная гипотензия, тяжесть которых может соответствовать шокоподобному состоянию. Необходимо оценить риск желудочковых аритмий, возможно связанных с удлинением интервала QTc.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Проводится поддерживающая терапия. Эффективность применения активированного угля не установлена. Диализ при лечении передозировки не рекомендуется, так как с его помощью удаляется очень незначительное количество галоперидола (см. раздел 5.2.).

Проходимость дыхательных путей у пациентов в состоянии комы необходимо обеспечить с помощью ротоглоточного воздуховода или интубации. При угнетении дыхания может потребоваться искусственная вентиляция легких.

Рекомендуется мониторинг ЭКГ и показателей жизненно важных функций вплоть до нормализации ЭКГ. Для лечения тяжелых аритмий рекомендуется применять соответствующие антиаритмические меры.

Артериальную гипотензию и сосудистый коллапс можно компенсировать внутривенным вливанием жидкостей, плазмы или концентрированного альбумина, а также введением сосудосуживающих средств, таких как допамин или норадреналин. Адреналин применять категорически не рекомендуется, так как в сочетании с галоперидолом он может вызвать выраженную артериальную гипотензию.

При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов рекомендуется парентеральное введение противопаркинсонических препаратов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психолептики. Антипсихотические препараты.

Производные бутирофенона.

Код АТХ: N05AD01

Механизм действия

Галоперидол – антипсихотическое средство, производное бутирофенона. Является мощным антагонистом центральных дофаминовых D₂-рецепторов, в рекомендуемых дозах проявляет низкую альфа1-адреноблокирующую активность, не обладает антигистаминным или холиноблокирующим действием.

Фармакодинамические эффекты

Галоперидол подавляет бред и галлюцинации в результате блокады дофаминергических сигнальных путей в мезолимбических структурах. Центральное антидофаминергическое действие проявляется в базальных ядрах (нигростриарных волокнах). Галоперидол эффективно устраняет психомоторное возбуждение, чем объясняется его благоприятное действие при маниах и других синдромах, сопровождающихся возбуждением.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние на базальные ядра, вероятно, лежит в основе нежелательных экстрапирамидных двигательных нарушений (мышечная дистония, акатизия и паркинсонизм).

Антидофаминергическое действие галоперидола на лактотрофные клетки передней доли гипофиза обуславливает гиперпролактинемию вследствие устранения дофаминопосредованного тонического торможения секреции пролактина.

Кроме того, антидопаминергический эффект на хеморецепторы триггерной зоны area postrema объясняет эффективность препарата в отношении тошноты и рвоты.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения галоперидол полностью всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) галоперидола в плазме достигается в течение 20–40 минут.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови у взрослого человека составляет в среднем от 88 до 92 %. Степень связывания с белками плазмы крови характеризуется высокой межиндивидуальной изменчивостью. Галоперидол быстро распределяется по разным тканям и органам, о чем свидетельствует большой объем распределения (в среднем от 8 до 21 л/кг после внутривенного введения). Галоперидол легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Он также проникает через плаценту и в грудное молоко.

Биотрансформация

Галоперидол подвергается активному метаболизму в печени. Основными путями метаболизма галоперидола в организме человека являются глюкуронирование,

восстановление до кетонов, окислительное N-деалкилирование и образование производных пиридиния. Считается, что метаболиты галоперидола не вносят существенного вклада в его активность; тем не менее, около 23 % препарата биотрансформируется путем восстановления, и обратный переход восстановленного метаболита в первоначальное соединение полностью исключить нельзя. В метаболизме галоперидола участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP3A4 и CYP2D6. Ингибирование или индукция изофермента CYP3A4 или ингибирование изофермента CYP2D6 может повлиять на метаболизм галоперидола. Снижение активности изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентрации галоперидола.

Элиминация

После внутримышечного введения конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) галоперидола составляет в среднем 21 час (диапазон от 13 до 36 часов).

Кажущийся клиренс галоперидола после внесосудистого введения колеблется от 0,9 до 1,5 л/ч/кг и снижен у медленных метаболизаторов по изоферменту CYP2D6. Снижение активности изофермента CYP2D6 может привести к повышению концентрации галоперидола. Межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации, %) клиренса галоперидола у пациентов с шизофренией в популяционном фармакокинетическом анализе составляла 44 %. После внутривенного введения галоперидола 21 % дозы выводится через кишечник, а 33 % – почками. Менее 3 % дозы препарата выводится почками в неизменном виде.

Линейность

Существует линейная зависимость между дозой галоперидола и концентрацией в плазме у взрослых.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Терапевтические концентрации

На основании опубликованных данных многочисленных клинических исследований терапевтический эффект у большинства пациентов с острой или хронической формами шизофрении достигается при концентрациях препарата в плазме крови от 1 до 10 нг/мл. Некоторым пациентам могут потребоваться более высокие концентрации вследствие высокой межиндивидуальной изменчивости фармакокинетических показателей галоперидола.

У пациентов с первым приступом шизофрении ответ на терапию может быть достигнут при концентрациях от 0,6 до 3,2 нг/мл, как показывает оценка доли связанных D_2 -рецепторов, при условии, что 60–80 % связанных D_2 -рецепторов лучше всего обеспечивают достижение терапевтического ответа на терапию при минимальных экстрапирамидных симптомах. В

среднем, концентрации в данном диапазоне можно достичь при суточных дозах от 1 до 4 мг.

В связи с высокой межиндивидуальной изменчивостью фармакокинетических показателей галоперидола и зависимостью эффекта от концентрации, рекомендуется подбирать индивидуальную дозу галоперидола исходя из реакции пациента на лечение, с учетом того, что на развитие половины максимального ответа на терапию требуется 5 дней. В отдельных случаях может быть целесообразным измерение концентрации галоперидола в крови.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Риск удлинения интервала QTc возрастает с увеличением дозы и концентрации галоперидола в плазме крови.

Экстрапирамидная симптоматика

Экстрапирамидные симптомы могут развиваться при применении препарата в терапевтическом диапазоне, хотя их частота, как правило, возрастает при применении в дозах, превышающих терапевтические.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Несмотря на то, что нарушения функции почек не должно иметь клинически значимого влияния на выведение галоперидола, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью, особенно в случаях выраженной почечной недостаточности, в связи с долгим периодом полувыведения галоперидола и его восстановленного метаболита и возможностью накопления (см. раздел 4.2.).

Ввиду большого объема распределения галоперидола и высокой степени связывания с белками плазмы крови, с помощью диализа можно удалить крайне незначительное количество препарата.

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Тем не менее, печеночная недостаточность может оказывать существенное влияние на фармакокинетику галоперидола, так как он активно метаболизируется в печени. Следовательно, рекомендуется снижение начальной дозы вдвое и соблюдение мер предосторожности при лечении пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Лица пожилого возраста

Концентрации галоперидола в плазме крови у пациентов пожилого возраста были выше, чем у более молодых пациентов при введении такой же дозы. Результаты небольших клинических исследований указывают на сниженный клиренс и более продолжительный период полувыведения галоперидола у пациентов пожилого возраста. Результаты попадают

в диапазон наблюдаемых колебаний фармакокинетических показателей галоперидола. При применении у пациентов пожилого возраста рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Молочная кислота;

Вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на ООО «Велфарм», Россия

По 1 мл, 2 мл препарата в ампулы нейтрального бесцветного или светозащитного стекла с кольцом излома или с надрезом и точкой. На ампулы дополнительно может наноситься одно, два или три цветных кольца.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной, или без пленки полимерной.

1, 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш.

При производстве на ООО «Велфарм-М», Россия

По 1 мл, 2 мл препарата во флаконы из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми, обжатые алюминиевыми или комбинированными колпачками.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной, герметично укрытой многослойным комбинированным материалом или без него, пленкой полимерной или без нее.

1, 2 контурные ячейковые упаковки или 5, 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

115184, г. Москва, пер. Озерковский, д. 12, эт. 1, помещ. I, ком. 9

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

По вопросам безопасности и эффективности лекарственного препарата обращаться к держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

E-mail: fsk@velpharm.ru

По вопросам качества готовой продукции обращаться к производителю лекарственного препарата:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

или

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 495 780-00-70

E-mail: quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Галоперидол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>