МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013574/01-270519
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Галоперидол-Рихтер

(Haloperidol-Richter)

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: П N013574/01

Торговое наименование: Галоперидол-Рихтер

Международное непатентованное наименование: галоперидол (haloperidol)

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: галоперидол 1,5 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный, желатин, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Описание

Белые или почти белые, круглые плоские таблетки с фаской, практически без запаха, с гравировкой « | | | » на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: психолептики, антипсихотические средства, производные бутирофенона.

Код АТХ: N05AD01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Галоперидол является антипсихотическим препаратом (нейролептиком), относящимся к группе производных бутирофенона. Он является мощным антагонистом центральных дофаминовых рецепторов 2 типа, в рекомендуемых дозах также проявляет низкую альфа1-

адреноблокирующую активность, не обладает антигистаминным или холиноблокирующим действием.

Фармакодинамические эффекты

В результате блокады дофаминергических сигнальных путей в мезолимбических структурах галоперидол подавляет бред и галлюцинации. Центральное антидофаминергическое действие проявляется в базальных ядрах (нигростриарных волокнах). Галоперидол эффективно устраняет психомоторное возбуждение, поэтому он эффективен при маниях и других синдромах, сопровождающихся возбуждением.

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 обусловливает гиперпролактинемию вследствие устранения дофамин-опосредованного тонического торможения секреции пролактина.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция галоперидола после приема таблетки внутрь составляет в среднем 60–70%. При приеме внутрь максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2–6 часов. Отмечается выраженная межиндивидуальная изменчивость концентраций галоперидола в плазме крови. Равновесное состояние достигается в течение 1 недели от начала терапии.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Связывание с белками плазмы крови 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. Галоперидол легко проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. Он также проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизм

Галоперидол подвергается активному метаболизму в печени. Основными путями метаболизма галоперидола в организме человека являются глюкуронирование, восстановление до кетонов, окислительное N-деалкилирование и образование метаболитов пиридиния. Считается, что метаболиты галоперидола не вносят существенного вклада в его активность; тем не менее, около 23% препарата метаболизируется путем восстановления, и обратный переход восстановленного метаболита галоперидола 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 в плазме крови.

Выведение

После приема внутрь конечный период полувыведения галоперидола составляет в среднем 24 час (средний диапазон от 15 до 37 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 в плазме крови. Межиндивидуальная вариабельность (коэффициент вариации, %) клиренса галоперидола у пациентов с шизофренией в популяционном фармакокинетическом анализе составила 44%. Галоперидол выводится в виде метаболитов через кишечник и почками (менее 3% дозы галоперидола выводится в неизмененном виде). Галоперидол проникает в грудное молоко.

Линейность/нелинейность

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации галоперидола в плазме крови у пациентов пожилого возраста были выше, чем у более молодых взрослых пациентов при применении такой же дозы. Результаты небольших клинических исследований указывают на сниженный клиренс и более продолжительный период полувыведения галоперидола у пациентов пожилого возраста. Результаты находятся в пределе диапазона наблюдаемых колебаний фармакокинетических показателей галоперидола. При применении галоперидола у пациентов пожилого возраста рекомендуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Около трети принятой дозы галоперидола выводится почками, главным образом, в виде метаболитов. Несмотря на то, что нарушение функции почек не должно влиять на выведение галоперидола в клинически значимой степени, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью, особенно при

тяжелой почечной недостаточности, в связи с длительным периодом полувыведения галоперидола и его восстановленного метаболита и возможностью накопления (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 дозы и соблюдение мер предосторожности при лечении пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Дети

Ограниченные данные о концентрации в плазме крови были зафиксированы в педиатрических исследованиях, в которых приняли участие 78 пациентов с различными заболеваниями (шизофрения, психотическое состояние, синдром Туретта, аутизм), получавшие галоперидол в дозах до 30 мг/сут максимально. В этих исследованиях в основном участвовали дети и подростки в возрасте от 2 до 17 лет. Концентрации в плазме крови, измеренные в различные временные точки и после терапии различной продолжительности, либо не определялись, либо доходили до 44,3 нг/мл максимум. Отмечается выраженная межиндивидуальная изменчивость концентрации галоперидола в плазме крови, как и у взрослых. Была отмечена тенденция к укорочению периода полувыведения у детей по сравнению с таковым у взрослых.

В двух исследованиях у детей, получавших терапию галоперидолом при лечении тиков и синдрома Туретта, ответ на терапию отмечался на фоне концентрации препарата в плазме крови от 1 до 4 нг/мл.

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 галоперидола 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 терапевтический ответ 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% занятых D_2-рецепторов лучше всего обеспечивают достижение терапевтического ответа при минимальных экстрапирамидных симптомах. В среднем, концентрации в данном диапазоне можно достичь при дозах галоперидола от 1 до 4 мг/сут.

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 лечение 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.

Экстрапирамидные симптомы

Экстрапирамидные симптомы могут развиваться при применении галоперидола в терапевтическом диапазоне, хотя их частота, как правило, возрастает при применении в дозах, соответствующих концентрациям выше терапевтических.

Показания к применению

Взрослые (старше 18 лет)

- Лечение шизофрении или шизоаффективного расстройства.
- Купирование делирия при неэффективности нефармакологических методов.
- Лечение маниакальных эпизодов умеренной и тяжелой степени тяжести при биполярном расстройстве I типа.
- Лечение острого психомоторного возбуждения, связанного с психотическим расстройством или маниакальными эпизодами при биполярном расстройстве I типа.
- Лечение стойкой агрессии и психотических симптомов у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией типа Альцгеймера и сосудистой деменцией, при неэффективности нефармакологических методов и при наличии риска причинения вреда себе или другим.

- Лечение тиков, включая синдром Туретта, у пациентов с тяжелыми нарушениями при неэффективности педагогической терапии, психотерапии и других лекарственных средств.
- Лечение хореи Генттингтона легкой и умеренной степени тяжести, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся.

Применение у детей

- Лечение шизофрении у подростков в возрасте от 13 до 17 лет, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся.
- Лечение стойкой выраженной агрессии у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет, с явлениями аутизма или первазивными расстройствами развития, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся.
- Лечение тиков, включая синдром Туретта, у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с тяжелыми нарушениями при неэффективности педагогической терапии, психотерапии и другой фармакотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».
- Кома.
- Угнетение центральной нервной системы (ЦНС).
- Болезнь Паркинсона.
- Деменция с тельцами Леви.
- Прогрессирующий супрануклеарный паралич.
- Анамнез удлинения интервала QTc или врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- Недавно перенесенный острый инфаркт миокарда.
- Декомпенсированная сердечная недостаточность.
- Желудочковая аритмия или полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе.
- Некомпенсированная гипокалиемия.
- Одновременное применение лекарственных препаратов, которые вызывают удлинение интервала QT (см. раздел «Противопоказания»).
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. стенокардия, нарушения внутрисердечной проводимости, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) или предрасположенность к этому (гипокалиемия, одновременное применение других лекарственных средств, которые могут вызывать удлинение интервала QT), эпилепсия, закрытоугольная глаукома, печеночная и/или почечная недостаточность, гипертиреоз (с явлениями тиреотоксикоза), легочно-сердечная и дыхательная недостаточность (в т.ч. при хронической обструктивной болезни легких и острых инфекционных заболеваниях), гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи, алкоголизм.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Галоперидол-Рихтер противопоказан во время беременности.

Период грудного вскармливания

Препарат Галоперидол-Рихтер противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

Галоперидол повышает концентрацию пролактина в плазме крови. 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 стероидов в половых железах мужчин и женщин (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения и дозы

Способ применения

Для приема внутрь. Препарат следует принимать во время или после еды, запивая стаканом воды.

Дозы

Доза препарата Галоперидол-Рихтер зависит от клинического ответа пациента. Как правило, это титрование дозы в острой фазе болезни и постепенное снижение дозы во время поддерживающей терапии для достижения самой низкой эффективной дозы. Более высокие дозы должны применяться только тогда, когда более низкие дозы неэффективны. Пациенты должны всегда получать минимальную эффективную дозу.

Средние дозы представлены ниже.

Взрослые

Рекомендации по дозированию препарата Галоперидол-Рихтер, таблетки, представлены в таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации по дозированию галоперидола у взрослых пациентов старше 18 лет.

Лечение шизофрении или шизоаффективного расстройства • 2–10 мг/сут внутрь, однократно или разделить на 2 приема. Пациенты с первым эпизодом шизофрении, как правило, отвечают на дозу 2–4 мг/сут. Пациентам с множественными эпизодами шизофрении может потребоваться доза до 10 мг/сут. • Коррекцию дозы можно проводить каждые 1–7 дней. • Дозы выше 10 мг/сут не демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с более низкими дозами у большинства пациентов, однако связаны с более высокой частотой экстрапирамидных симптомов. При назначении доз выше 10 мг/сут следует в индивидуальном порядке оценить риски и преимущества для пациента. • Максимальная доза составляет 20 мг/сут, поскольку опасения относительно безопасности перевешивают клинические преимущества терапии в более высоких дозах.
Купирование делирия при неэффективности нефармакологических методов • 1–10 мг/сут внутрь, однократно или разделить на 2–3 приема. • Лечение следует начинать с минимальной возможной дозы. В случае, если возбуждение сохраняется, дозу следует увеличивать с интервалом от 2 до 4 часов, до достижения максимальной дозы 10 мг/сут.
Лечение маниакальных эпизодов умеренной и тяжелой степени тяжести при биполярном расстройстве I типа • 2–10 мг/сут внутрь, однократно или разделить на 2 приема. • Коррекцию дозы можно проводить каждые 1–3 дня. • Дозы выше 10 мг/сут не демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с более низкими дозами у большинства пациентов, однако связаны с более высокой частотой экстрапирамидных симптомов. При назначении доз выше 10 мг/сут следует в индивидуальном порядке оценить риски и преимущества для пациента. • Максимальная доза составляет 15 мг/сут, поскольку опасения относительно безопасности перевешивают клинические преимущества терапии в более высоких дозах. • Необходимость более длительного применения препарата Галоперидол-Рихтер, таблетки, следует оценить на ранней стадии лечения (см. раздел «Особые указания»).

Лечение острого психомоторного возбуждения, связанного с психотическим расстройством или маниакальными эпизодами при биполярном расстройстве I типа • 5–10 мг внутрь, при необходимости, повторить прием через 12 часов; максимальная доза не должна превышать 20 мг/сут. • Необходимость более длительного применения препарата Галоперидол-Рихтер следует оценить на ранней стадии лечения (см. раздел «Особые указания»). • При переходе с внутримышечных инъекций галоперидола на прием внутрь, препарат Галоперидол-Рихтер следует начать принимать в той же дозе (коэффициент пересчета дозы 1:1) с последующей корректировкой дозы в соответствии с клиническим ответом.
Лечение стойкой агрессии и психотических симптомов у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией типа Альцгеймера и сосудистой деменцией, при неэффективности нефармакологических методов и при наличии риска причинения вреда себе или другим • 0,5–5 мг/сут внутрь, однократно или разделить на 2 приема. • Коррекцию дозы можно проводить каждые 1–3 дня. • Целесообразность продолжения лечения следует оценивать не реже, чем через 6 недель.
Лечение тиков, включая синдром Туретта, у пациентов с тяжелыми нарушениями при неэффективности педагогической терапии, психотерапии и других лекарственных средств • 0,5–5 мг/сут внутрь, однократно или разделить на 2 приема. • Коррекцию дозы можно проводить каждые 1–7 дней. • Целесообразность продолжения лечения следует оценивать каждые 6–12 месяцев.
Лечение хореи Генттингтона легкой и умеренной степени тяжести, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся • 2–10 мг/сут внутрь, однократно или разделить на 2 приема. • Коррекцию дозы можно проводить каждые 1–3 дня.

Отмена терапии

Рекомендовано постепенное снижение дозы галоперидола (см. раздел «Особые указания»).

Пропуск приема препарата

Если пациент пропустил прием препарата, он должен принять следующую дозу как обычно. Не следует принимать двойную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Пожилым пациентам рекомендованы следующие начальные дозы галоперидола:

- Лечение стойкой агрессии и психотических симптомов у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией типа Альцгеймера и сосудистой деменцией, при неэффективности нефармакологических методов и при наличии риска причинения вреда себе или другим – 0,5 мг/сут.
- Все остальные показания – половина минимальной дозы для взрослых.

Доза галоперидола может быть подобрана в соответствии с ответом пациента. У пожилых пациентов рекомендуется осторожное и постепенное повышение дозы.

Максимальная суточная доза у пожилых пациентов составляет 5 мг.

Дозы выше 5 мг/сут можно рассматривать только у пациентов, которые переносят более высокие дозы, и только после повторной оценки индивидуального соотношения пользы и риска для пациента.

Пациенты с почечной недостаточностью

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, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться более низкая начальная доза с последующим повышением дозы с меньшим шагом и через более продолжительные интервалы, чем у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Так как галоперидол подвергается активному метаболизму в печени, рекомендуется снизить начальную дозу в два раза и повышать ее с меньшим шагом и через более продолжительные интервалы, чем у пациентов с нормальной функцией печени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Дети и подростки до 18 лет

Рекомендации по дозированию препарата Галоперидол-Рихтер, таблетки, представлены в таблице 2.

Таблица 2: Рекомендации по дозированию галоперидола у детей

Лечение шизофрении у подростков в возрасте от 13 до 17 лет, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся
• Рекомендуемая доза для приема внутрь составляет 0,5–3 мг/сут, разделенная на несколько приемов (2–3 раза в день).

• При необходимости назначения доз выше 3 мг/сут рекомендуется оценить индивидуальное соотношение пользы и риска. • Максимальная рекомендуемая доза составляет 5 мг/сут. • Длительность терапии определяется индивидуально.
Лечение стойкой выраженной агрессии у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет, с явлениями аутизма или первазивными расстройствами развития, когда другие лекарственные средства неэффективны или плохо переносятся • Рекомендуемые дозы у детей в возрасте от 6 до 11 лет составляют 0,5–3 мг/сут, у подростков в возрасте от 12 до 17 лет – 0,5–5 мг/сут, разделенные на несколько приемов (2–3 раза в день). • Целесообразность продолжения лечения следует оценить через 6 недель.
Лечение тиков, включая синдром Туретта, у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с тяжелыми нарушениями при неэффективности педагогической терапии, психотерапии и другой фармакотерапии • Рекомендуемая доза у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет составляет 0,5–3 мг/сут, разделенная на несколько приемов (2–3 раза в день). • Целесообразность продолжения лечения следует оценивать каждые 6–12 месяцев.

Безопасность и эффективность препарата Галоперидол-Рихтер, таблетки, у детей, младше указанного в показаниях возраста, не установлена. Данные для детей до 3 лет отсутствуют.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций основана на данных клинических или эпидемиологических исследований галоперидола и представлена в соответствии со следующей классификацией:

Очень часто: ≥1/10

Часто: от ≥1/100 до <1/10

Нечасто: от ≥1/1000 до <1/100

Редко: от ≥1/10 000 до <1/1000

Очень редко: <1/10 000

Частота неизвестна (определить частоту возникновения нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным).

В каждой частотной категории нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в порядке уменьшения их значимости.

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Нежелательные реакции				
	Частота				
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Лейкопения		Панцитопения Агранулоцитоз Тромбоцитопения Нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность		Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны эндокринной системы				Гиперпролактинемия	Неадекватная секреция антидиуретического гормона
Нарушения со стороны обмена веществ и питания					Гипогликемия
Нарушения психики	Возбуждение Бессонница	Психотическое расстройство Депрессия	Состояние спутанности сознания Отсутствие либидо Снижение либидо Беспокойство		
Нарушения со стороны нервной системы	Экстрапирамидные расстройства	Поздняя дискинезия Акатизия Брадикинезия	Судороги Паркинсонизм Седация Непроизвольные мышечные	Злокачественный нейролептический синдром	Акинезия Ригидность по типу «зубчатого

	Гиперкинезия Головная боль	Дискинезия Дистония Гипокинезия Гипертонус Головокружение Сонливость Тремор	сокращения	Нарушение координации движений Нистагм	колеса» Маскообразное лицо
Нарушения со стороны органа зрения		Окулогирный криз Расстройства зрения	Нечеткость зрения		
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия		Фибрилляция желудочков Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» Желудочковая тахикардия Экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия Ортостатическая гипотензия			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Одышка	Бронхоспазм	Отек гортани Ларингоспазм
Нарушения со стороны желудочно-		Рвота Тошнота Запор			

кишечного тракта		Сухость во рту Повышенное слюноотделение			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Отклонения от нормы функциональных проб печени	Гепатит Желтуха		Острая печеночная недостаточность Холестаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	Реакция фоточувствительности Крапивница Зуд Гипергидроз		Ангионевротический отек Эксфолиативный дерматит Лейкоцитокластический васкулит
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Кривошея Ригидность мышц Мышечные спазмы Ощущение скованности	Тризм Мышечные подергивания	Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Задержка мочи			
Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния					Синдром отмены у новорожденных

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Эректильная дисфункция	Аменорея Галакторея Дисменорея Боль в молочной железе Чувство дискомфорта в молочной железе	Меноррагия Нарушение менструального цикла Нарушение половой функции	Приапизм; Гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Гипертермия Отек Нарушение походки		Внезапная смерть Отек лица Гипотермия
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований		Увеличение массы тела Снижение массы тела		Удлинение интервала QT на ЭКГ	

Удлинение интервала QT на ЭКГ, желудочковые аритмии (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» и внезапная смерть были зарегистрированы при применении галоперидола.

Класс-специфические эффекты антипсихотических препаратов

При применении антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи остановки сердца.

При применении антипсихотических препаратов наблюдались случаи венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен. Их частота не установлена.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.

Передозировка

Симптомы

Передозировка галоперидола 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 «Фармакокинетика»).

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Противопоказано одновременное применение препарата Галоперидол-Рихтер с лекарственными препаратами, которые вызывают удлинение интервала QTc (см. раздел «Противопоказания»). Примерами таких препаратов являются:

- Антиаритмические препараты 1А класса (например, дизопирамид, хинидин).
- Антиаритмические препараты III класса (амиодарон, дофетилид, дронедарон, 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 Галоперидол-Рихтер в комбинации с лекарственными препаратами, вызывающими нарушения электролитного баланса (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные препараты, которые могут повышать концентрации галоперидола в плазме крови

Метаболизм галоперидола осуществляется несколькими путями (см. раздел «Фармакокинетика»). Основной путь – глюкуронирование и восстановление до кетонов. Также в метаболизме участвует система изоферментов цитохрома Р450, 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 «Фармакокинетика»). Исходя из ограниченной и, в ряде случаев, противоречивой информации, потенциальное повышение концентрации галоперидола в плазме крови при одновременном приеме 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, вориконазол.
- Ингибиторы изофермента CYP2D6 - бупропион, хлорпромазин, дулоксетин, пароксетин, прометазин, сертралин, венлафаксин.
- Комбинированные ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2D6: флуоксетин, ритонавир.
- С неустановленным 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 «Особые указания»). 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 Галоперидол-Рихтер, 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 приема 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 Галоперидол-Рихтер, при необходимости, увеличить. После отмены индуктора изофермента CYP3A4

концентрация галоперидола может постепенно возрасти, следовательно, может возникнуть необходимость снизить дозу препарата Галоперидол-Рихтер.

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 симпатомиметической 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.

Особые указания

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 «Побочное действие»).

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.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

При применении галоперидола, помимо внезапной смерти, были зарегистрированы удлинение интервала QTc и/или желудочковые аритмии (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»). 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.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении у пациентов с брадикардией, заболеваниями сердца, удлинением интервала QTc в семейном анамнезе или употреблением алкоголя в больших дозах в анамнезе. Также осторожность необходима при лечении пациентов с потенциально высокими концентрациями галоперидола в плазме крови (см. раздел «Особые указания», подраздел «Медленные метаболизаторы по изоферменту CYP2D6»).

До начала лечения рекомендуется провести контроль ЭКГ. Во время лечения следует оценить необходимость мониторирования ЭКГ с целью выявления удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий у всех пациентов. 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 гипомагниемия, 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 «Побочное действие»). 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 Галоперидол-Рихтер следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска инсульта.

Злокачественный нейролептический синдром

При применении галоперидола может развиться 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 прервать лечение антипсихотическими препаратами и, в условиях тщательного наблюдения, начать соответствующую поддерживающую терапию.

Поздняя дискинезия

Поздняя дискинезия может возникать у некоторых пациентов при длительном применении или отмене лекарственного препарата. Синдром проявляется, главным образом, ритмичными непроизвольным 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 препарат Галоперидол-Рихтер.

Экстрапирамидные симптомы

Могут наблюдаться экстрапирамидные симптомы (например, тремор, ригидность мышц, гиперсаливация, брадикинезия, акатизия, острая мышечная дистония). При применении галоперидола может развиться 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 Галоперидол-Рихтер, 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 отменить препарат.

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 Галоперидол-Рихтер, чтобы избежать развития или обострения экстрапирамидных симптомов. При одновременном применении антихолинергических препаратов, в том числе противопаркинсонических препаратов, с препаратом Галоперидол-Рихтер 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. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). Известны отдельные случаи нарушения функции печени или гепатита, чаще всего холестатического генеза (см. раздел «Побочное действие»).

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 вызвать галакторею, гинекомастию и олигоменорею или аменорею (см. раздел «Побочное действие»). 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 препарат Галоперидол-Рихтер следует применять с осторожностью.

При применении галоперидола отмечались гипогликемия и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (см. раздел «Побочное действие»).

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 Галоперидол-Рихтер 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 и бессонницу), возникших после резкой отмены высоких доз антипсихотических препаратов. Рекомендуется постепенное снижение дозы в качестве меры предосторожности.

Пациенты с депрессией

Не рекомендуется применять препарат Галоперидол-Рихтер в монотерапии у пациентов с преобладанием симптомов депрессии. Препарат можно комбинировать с

антидепрессантами для лечения состояний, которые характеризуются сочетанием депрессии и психоза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 Галоперидол-Рихтер следует применять с осторожностью.

Дети

Согласно данным по безопасности применения галоперидола у детей присутствует риск развития экстрапирамидных симптомов, в том числе поздней дискинезии и седативного эффекта. Данные по безопасности при длительном применении у детей ограничены.

Лактозы моногидрат

Препарат Галоперидол-Рихтер, таблетки, содержит лактозы моногидрат. Препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания (мальабсорбция) глюкозы и галактозы.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Галоперидол-Рихтер 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 воздержаться от управления транспортными средствами и не предпринимать действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, во время лечения препаратом Галоперидол-Рихтер.

Форма выпуска

Таблетки 1,5 мг.

По 25 таблеток в блистер из ПВХ – алюминиевой фольги. По 2 блистера в картонную

пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель

1. ОАО «Гедеон Рихтер»
   1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

В случае расфасовки и/или упаковки на АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС» дополнительно указывают:

Расфасовано: АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

140342 Россия, Московская область, Егорьевский район, поселок Шувое, ул. Лесная, д. 40

или

Упаковано: АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

140342 Россия, Московская область, Егорьевский район, поселок Шувое, ул. Лесная, д. 40

2. АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
   140342 Россия, Московская область, Егорьевский район, поселок Шувое, ул. Лесная, д. 40

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru
Телефон: (495) 363–39–50

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва



Волович Н.В.