

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: галоперидол.

1 мл раствора содержит 5 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 слабо окрашенная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Галоперидол применяется у взрослых (старше 18 лет) по показаниям:

- 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**

Доза препарата для всех показаний устанавливается индивидуально под наблюдением врача. Для определения начальной дозы следует учитывать возраст пациента, тяжесть

симптомов и предыдущий ответ на нейролептики. Пациентам пожилого возраста, ослабленным и с выявленными ранее побочными реакциями на нейролептики, может потребоваться более низкая доза галоперидола, начальная доза для таких пациентов должна составлять половину обычной дозы для взрослых, а затем постепенно корректироваться для достижения оптимального ответа на терапию.

Шизофрения, психозы, мания, гипомания, психические нарушения или нарушения поведения, психомоторное возбуждение, волнение, насильственное или опасное импульсивное поведение, органические повреждения головного мозга: дозу 5 мг вводят до достижения контроля симптомов каждый час или до максимальной дозы 20 мг/сут.

Для лечения тошноты и рвоты: 1-2 мг.

Парентеральное введение должно быть максимально коротким с последующим переходом на пероральное применение.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности дозу необходимо снижать. Галоперидол следует назначать в минимальной клинически эффективной дозе.

Способ применения

Внутримышечно, внутривенно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к галоперидолу, к другим производным бутирофенона и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- нарушения поведения, связанные с деменцией у пожилых пациентов, угнетение функции центральной нервной системы и коматозные состояния любой этиологии;
- заболевания центральной нервной системы, сопровождающиеся пирамидными и экстрапирамидными расстройствами (болезнь Паркинсона и т. п.);
- деменция с тельцами Леви;
- прогрессирующий супрануклеарный паралич;
- клинически значимые заболевания сердца (в т. ч. недавно перенесенный острый инфаркт миокарда);
- декомпенсированная сердечная недостаточность, аритмии, которые лечатся антиаритмическими лекарственными средствами IA и III класса; врожденный синдром удлиненного интервала QT или наличие удлинения интервала QT в анамнезе; желудочковая аритмия в анамнезе или желудочковая аритмия по типу «пируэт»; клинически значимая брадикардия, блокада сердца II или III степени и

нескорректированная гипокалиемия;

- пролактинзависимые опухоли;
- одновременный прием с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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, феохромоцитома, депрессия.

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 4.8).

У пациентов пожилого возраста с психозом на фоне деменции, получающих антипсихотические препараты, отмечается повышенный риск смерти. Анализ семнадцати плацебо-контролируемых 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 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, 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 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. 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 Галоперидол 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 плацебо-контролируемых 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 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 прервать 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 непроизвольными 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 другими антипсихотическими препаратами. При появлении признаков и симптомов поздней дискинезии необходимо рассмотреть возможность отмены всех антипсихотических препаратов, включая галоперидол.

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 сопровождающейся 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 галоперидолом, 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 галоперидола, чтобы избежать развития или обострения экстрапирамидных симптомов. При одновременном применении антихолинергических препаратов, в том числе противопаркинсонических препаратов, с галоперидолом 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 4.2, 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 вызвать 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 галоперидол 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 галоперидолом 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.

Пациенты с депрессией

Не рекомендуется применять галоперидол 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 депрессий

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, галоперидол следует применять с осторожностью.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение лекарственных средств, вызывающих нарушение электролитного баланса, требует повышенной осторожности – может повышаться риск развития желудочковых аритмий. Применения диуретиков, вызывающих гипокалиемию, рекомендуется избегать и отдавать предпочтение калийсберегающим диуретикам.

Галоперидол потенцирует угнетающее действие на центральную нервную систему гипотензивных лекарственных средств, наркотических анальгетиков, снотворных средств,

трициклических антидепрессантов, средств для общей анестезии, алкоголя.

Одновременный прием галоперидола с этими препаратами может привести к угнетению дыхания. При одновременном применении с противопаркинсоническими препаратами (леводопа и др.) может снижаться терапевтическое действие этих лекарственных средств из-за антагонистического влияния на дофаминергические структуры.

При применении с метилдопой возможно развитие дезориентации, затруднения и замедления процессов мышления.

Галоперидол может снижать интенсивность действия эпинефрина и других симпатомиметиков, вызывать «парадоксальное» снижение артериального давления и тахикардию при их совместном применении.

Усиливает действие периферических м-холиноблокаторов и большинства гипотензивных средств (снижает действие гуанетидина вследствие вытеснения его из α -адренергических нейронов и подавления его захвата этими нейронами).

При комбинированном приеме с противосудорожными средствами (включая барбитураты и др. индукторы микросомального окисления), дозы последних следует повысить, т. к. галоперидол снижает порог судорожной активности.

Кроме того, могут снижаться и сывороточные концентрации галоперидола. В частности, при одновременном употреблении чая или кофе действие галоперидола может ослабевать. Галоперидол может снижать эффективность непрямых антикоагулянтов, поэтому при совместном приеме дозу последних следует корректировать.

Галоперидол замедляет метаболизм трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), вследствие чего повышается их концентрация в плазме крови и токсичность.

Галоперидол при одновременном применении с бупропионом снижает эпилептический порог и увеличивает риск возникновения эпилептических припадков.

При одновременном приеме галоперидола с флуоксетином, хинидином, бупироном возрастает риск побочного действия на центральную нервную систему, особенно экстрапирамидных реакций. При необходимости одновременного применения дозу галоперидола следует снизить.

Ингибиторы или субстраты изофермента CYP3A4 и CYP2D6, такие как, итраконазол, бупирон, венлафаксин, алпразолам, флувоксамин, хинидин, флуоксетин, сертралин, хлорпромазин, прометазин могут повышать концентрацию галоперидола в плазме крови.

Снижение активности изофермента CYP2D6 может приводить к повышению концентрации галоперидола. Сообщалось о случаях удлинения интервала QT и экстрапирамидных симптомах в случае одновременного применения галоперидола с кетоконазолом

(400 мг/сут) и пароксетином (20 мг/сут). Может потребоваться коррекция дозы галоперидола.

Одновременное применение галоперидола с препаратами, удлиняющими интервал QT, например, антиаритмические препараты IA (в т. ч. хинидин, дизопирамид, прокаинамид) и III (в т. ч. амиодарон, соталол, дофетилид) класса, некоторые противомикробные (спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин внутривенно), трициклические антидепрессанты (в т. ч. амитриптилин), некоторые тетрациклические антидепрессанты (в т. ч. мапротилин), другие нейролептики (в т. ч. фенотиазины, пимозид, сертиндол), некоторые антигистаминные (в т. ч. терфенадин), цизаприд, бретилий тозилат, некоторые противомаларийные (в т. ч. хинин, мефлохин) повышает риск развития желудочковой аритмии, включая аритмию типа «пируэт». Поэтому их совместный прием не рекомендуется (данный список не является исчерпывающим).

Длительное сочетанное применение галоперидола с препаратами, являющимися индукторами ферментов печени (карбамазепин, рифампицин, фенobarбитал и др.), приводит к снижению концентрации галоперидола в плазме крови. При необходимости их комбинирования может потребоваться повышение дозы галоперидола, но после отмены индуктора ферментов печени необходимо снизить дозу галоперидола.

При одновременном применении с солями лития, особенно в высоких дозах, может вызывать необратимую нейроинтоксикацию, а также усиливать экстрапирамидную симптоматику. При возникновении вышеуказанных состояний у пациентов, принимающих одновременно литий и галоперидол, терапию необходимо немедленно отменить.

При одновременном приеме с амфетаминами снижается антипсихотический эффект галоперидола и психостимулирующий эффект амфетаминов, вследствие блокады галоперидолом α -адренергических рецепторов.

Галоперидол может снижать действие бромокриптина. Антихолинергические, антигистаминные (1 поколения), противопаркинсонские средства могут усиливать антихолинергические побочные эффекты и снижать антипсихотический эффект галоперидола.

Тироксин может усиливать токсичность галоперидола. При гипертиреозе галоперидол можно назначать лишь при одновременном проведении соответствующей тиреостатической терапии.

При одновременном применении с антихолинергическими препаратами возможно повышение внутриглазного давления.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Следует избегать применения препарата Галоперидол в период беременности.

При введении в высоких дозах на поздних сроках беременности бутирофеноны могут вызвать пролонгированные неврологические нарушения у новорожденных. В исследованиях у животных применение галоперидола в период органогенеза сопровождалось развитием побочных эффектов, в том числе внутриутробной гибелью плода, мальформациями, такими как «волчья пасть» и дефектами развития нервной трубки, а также снижением массы головного мозга и массы тела, а также поведенческими нарушениями у потомства. Значимость этих результатов при воздействии на человека терапевтических доз галоперидола неизвестна.

У новорожденных, подвергнутых действию антипсихотических препаратов (в т. ч. галоперидола) во время III триместра беременности имеется риск развития экстрапирамидных нарушений и/или симптомов синдрома «отмены» после родов. Имеются пострегистрационные сообщения о случаях развития ажитации, гипер- и гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресса и расстройства питания у таких новорожденных. Эти осложнения были различны по тяжести, и в некоторых случаях симптомы проходили самостоятельно, а в других – требовалось дополнительное лечение или мониторинг.

Лактация

Галоперидол выделяется с грудным молоком. В случаях, когда прием галоперидола неизбежен, следует отменить грудное вскармливание. В некоторых случаях наблюдались экстрапирамидные симптомы у новорожденных, матери которых принимали галоперидол в период лактации.

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

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения транспорта и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов представлена в следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: лейкопения;

Частота неизвестна: агранулоцитоз, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности;

Частота неизвестна: анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Эндокринные нарушения

Редко: гиперпролактинемия;

Частота неизвестна: неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: гипогликемия.

Психические нарушения

Очень часто: ажитация, бессонница;

Часто: депрессия, психотические нарушения;

Нечасто: спутанность сознания, снижение и потеря либидо, беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: экстрапирамидные нарушения, гиперкинезия, головная боль, поздняя дискинезия, окулогирный криз, дистония, дискинезия, акатизия, брадикинезия, гипокинезия, гипертонус, сонливость, маскообразное лицо, тремор, головокружение;

Нечасто: судороги, паркинсонизм, акинезия, ригидность по типу «зубчатого колеса», седация, непроизвольная контрактура мышц;

Редко: нарушение моторики, злокачественный нейролептический синдром, нистагм.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нарушение зрения;

Нечасто: нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия, фибрилляция желудочков, аритмия по типу «пируэт», желудочковая тахикардия, экстрасистолия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия;

Частота неизвестна (при приеме антипсихотических препаратов): венозная тромбоэмболия (включая легочную эмболию), тромбоз глубоких вен.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка;

Редко: бронхоспазм;

Частота неизвестна: отек гортани, ларингоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор, сухость во рту, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: отклонение показателей «печеночных» ферментов;

Нечасто: гепатит, желтуха;

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь;

Нечасто: реакции фотосенсибилизации, крапивница, зуд, гипергидроз;

Частота неизвестна: лейкоцитокластический васкулит, эксфолиативный васкулит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: кривошея, мышечная ригидность, мышечный спазм, тугоподвижность скелетной мускулатуры;

Редко: тризм, мышечные подергивания.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: задержка мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: эректильная дисфункция;

Нечасто: аменорея, дисменорея, галакторея, боль и дискомфорт в молочных/грудных железах, меноррагия, менструальные нарушения, сексуальная дисфункция;

Частота неизвестна: гинекомастия, приапизм.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: нарушение походки, гипертермия, отеки;

Частота неизвестна: внезапная смерть, отек лица, гипотермия, синдром «отмены» у новорожденных.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение или снижение массы тела, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 сообщения 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)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Характеризуется увеличением выраженности известных фармакологических и побочных эффектов. Наиболее важные признаки передозировки: тяжелые экстрапирамидные расстройства, гипотензия, выраженная заторможенность. Экстрапирамидные расстройства проявляются в виде ригидности мышц, общего или местного тремора мышц. Артериальная гипертензия может развиваться чаще, чем гипотензия. В отдельных случаях возможно наступление коматозного состояния с угнетением дыхания с выраженной артериальной гипотензией. Оно бывает настолько тяжелым, что может привести к состоянию шока. Необходимо учесть возможность развития желудочковой аритмии с удлинением интервала QT.

Лечение

Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическую терапию. При коматозном состоянии необходима поддержка функции дыхательной системы, введение оротрахеальной или эндотрахеальной трубки. При угнетении дыхания может возникнуть необходимость в проведении ИВЛ. Необходим мониторинг ЭКГ и жизненно важных параметров гемодинамики до нормализации ЭКГ. При выраженной артериальной гипотензии или недостаточности кровообращения проводится внутривенное введение достаточного объема жидкости, плазмы крови или концентрированного альбумина, а также введение вазопрессорных средств (допамина или норэпинефрина). Адреналин применять категорически не рекомендуется, так как в сочетании с галоперидолом он может вызвать выраженную артериальную гипотензию. При тяжелых экстрапирамидных расстройствах применяют парентерально противопаркинсонические средства (бензтропина мезилат взрослым в дозе 1-2 мг внутривенно или внутримышечно). Отмену этих препаратов следует

проводить с осторожностью, так как резкое прекращение их введения может привести к рецидиву экстрапирамидных расстройств.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; производные бутирофенона.

Код АТХ: N05AD01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Галоперидол – антипсихотическое средство (нейролептик), производное бутирофенона. Обладает выраженным антипсихотическим действием, блокирует постсинаптические дофаминовые рецепторы в мезолимбических и мезокортикальных структурах головного мозга. Высокая антипсихотическая активность сочетается с умеренным седативным эффектом (в небольших дозах оказывает активирующее действие) и выраженным противорвотным действием. Вызывает экстрапирамидные расстройства, практически не оказывает м-холиноблокирующего действия. Седативное действие обусловлено блокадой альфа-адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие – блокадой дофаминовых D2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие и галакторея – блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Длительный прием сопровождается изменением эндокринного статуса, в передней доле гипофиза увеличивается продукция пролактина и снижается – гонадотропных гормонов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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 метаболитаторов 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 галоперидола выводится почками в неизменном виде.

Линейность

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Концентрация галоперидола в плазме крови у пациентов пожилого возраста была 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.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Несмотря на то, что нарушение 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.

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 начальной дозы вдвое и соблюдение мер предосторожности при лечении пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.2, 4.4).

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 ответ на терапию может быть достигнут при концентрациях от 0,6 до 3,2 нг/мл, как показывает оценка доли связанных D2-рецепторов при условии, что 60-80% связанных D2-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. 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 D2-рецепторов при условии, что 60-80% связанных D2-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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Молочная кислота
- Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке). Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл препарата в ампулы бесцветного или светозащитного нейтрального стекла тип I с цветной точкой и насечкой или с цветным кольцом излома. На ампулы дополнительно может наноситься одно цветное кольцо.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.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/>.