

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

Сенорм, 50 мг/мл, раствор для внутримышечного введения масляный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: галоперидол.

Каждый мл раствора содержит 50 мг галоперидола (в виде деканоата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт и кунжутное масло (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутримышечного введения масляный.

Прозрачный, от бесцветного до слегка желтоватого цвета вязкий раствор.

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

Препарат Сенорм применяется у взрослых пациентов старше 18 лет для поддерживающей терапии шизофрении и шизоаффективных расстройств на фоне стабилизации состояния при приеме перорального галоперидола.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Начало лечения и подбор дозы должны осуществляться под тщательным медицинским контролем.

Индивидуальная доза зависит от тяжести симптоматики и текущей дозы галоперидола для приема внутрь. Пациенты всегда должны получать минимальную эффективную дозу. Первоначальную дозу галоперидола деканоата устанавливают исходя из кратного увеличения суточной дозы галоперидола для приема внутрь, особых рекомендаций по переходу с других антипсихотических препаратов не разработано.

*Взрослые*Переход с галоперидола для приема внутрь

Рекомендуется вводить галоперидола деканоат в 10-15-кратной суточной дозе

галоперидола для приема внутрь.

Поэтому доза галоперидола деканоата у большинства пациентов составляет от 25 до 150 мг.

Продолжение лечения

Рекомендуется увеличивать дозу галоперидола деканоата на 50 мг 1 раз в 4 недели (исходя из индивидуальной реакции пациента) до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Наиболее эффективная доза, как правило, находится в диапазоне от 50 до 200 мг.

При необходимости введения доз выше 200 мг 1 раз в 4 недели рекомендуется оценить индивидуальное соотношение пользы и риска.

Нельзя превышать максимальную дозу 300 мг 1 раз в 4 недели, так как проблемы безопасности перевешивают клиническую пользу лечения.

Интервал дозирования

Как правило, интервал между инъекциями составляет 4 недели.

Может потребоваться коррекция интервала дозирования (в зависимости от индивидуальной реакции пациента).

Дополнительное применение галоперидола в другой лекарственной форме

Дополнительное применение галоперидола в другой лекарственной форме может потребоваться во время перехода на препарат Сенорм, подбора дозы или при обострении психотической симптоматики (исходя из индивидуальной реакции пациента).

Общая доза галоперидола в двух лекарственных формах не должна превышать соответствующую максимальную дозу галоперидола для приема внутрь 20 мг/сут.

Особые группы пациентов

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 выраженной почечной недостаточностью может потребоваться более низкая первоначальная доза с последующим повышением дозы с меньшим шагом и через более продолжительные интервалы, чем у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику галоперидола не изучалось. Так как галоперидол подвергается активному метаболизму в печени, рекомендуется уменьшить первоначальную дозу в два раза и повышать её с меньшим шагом и через более продолжительные интервалы, чем у пациентов с нормальной функцией печени (см. раздел

4.4, подраздел «Особые указания» и раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендации по дозированию галоперидола деканоата у пациентов пожилого возраста

Переход с галоперидола для приема внутрь

Рекомендуются низкие дозы галоперидола деканоата – от 12,5 до 25 мг.

Продолжение лечения

Рекомендуется увеличивать дозу галоперидола деканоата только при необходимости (исходя из индивидуальной реакции пациента) до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Наиболее эффективная доза, как правило, находится в диапазоне от 25 до 75 мг.

Дозы выше 75 мг 1 раз в 4 недели можно рассматривать только у пациентов, которые переносят более высокие дозы, и только после повторной оценки индивидуального соотношения пользы и риска для пациента.

Интервал дозирования

Как правило, интервал между инъекциями составляет 4 недели.

Может потребоваться коррекция интервала дозирования (в зависимости от индивидуальной реакции пациента).

Дополнительное применение галоперидола в другой лекарственной форме

Дополнительное применение галоперидола в другой лекарственной форме может потребоваться во время перехода на препарат Сенорм, подбора дозы или при обострении психотической симптоматики (исходя из индивидуальной реакции пациента).

Общая доза галоперидола в двух лекарственных формах не должна превышать соответствующую максимальную дозу галоперидола для приема внутрь 5 мг/сут или прежнюю дозу галоперидола для приема внутрь у пациентов, которые получали длительное лечение пероральным галоперидолом.

Дети

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

Способ применения

Препарат Сенорм предназначен только для внутримышечного введения и не должен вводиться внутривенно. Его вводят глубоко внутримышечно в ягодичную область. Рекомендуется чередовать ягодичные мышцы. Не рекомендуется вводить более 3 мл препарата, так как у пациента могут возникнуть неприятные ощущения.

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-ти 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 хронической обструктивной болезни легких и острых инфекционных заболеваниях);
- гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи;
- алкоголизм;
- депрессия;
- пожилой возраст.

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 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 основание 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 Сенорм 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. Препарат Сенорм нельзя вводить внутривенно.

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. подраздел «Медленные метаболиты по изоферменту CYP2D6»).

До начала лечения рекомендуется провести контроль электрокардиограммы (ЭКГ). Во время лечения следует оценить необходимость мониторингирования ЭКГ с целью выявления удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий у всех пациентов. Рекомендуется снизить дозу при удлинении интервала QTc, и, если QTc превышает 500 мс, галоперидол должен быть отменен.

Нарушения электролитного баланса, такие как гипокалиемия и гипомagneмизация 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 Сенорм 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 возникать 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 препарат Сенорм.

Экстрапирамидные симптомы

Могут наблюдаться экстрапирамидные симптомы (например, тремор, ригидность мышц, гиперсаливация, брадикинезия, акатизия, острая мышечная дистония). При применении галоперидола может развиваться акатизия, характеризующаяся субъективно неприятным или тревожным беспокойством и потребностью быть все время в движении, часто сопровождающимся 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 Сенорм, 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 Сенорм, чтобы избежать развития или обострения экстрапирамидных симптомов. При одновременном применении антихолинергических препаратов, в том числе противопаркинсонических препаратов, с препаратом Сенорм 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 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 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 анамнезом. У пациентов с исходной гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактинзависимыми опухолями препарат Сенорм 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 ВТЭ до начала и во время лечения препаратом Сенорм и предпринять соответствующие профилактические меры.

Начало лечения

Пациенты, которым планируют назначить лечение препаратом Сенорм, сначала должны принимать галоперидол внутрь, чтобы снизить вероятность непредвиденной гиперчувствительности к галоперидолу.

Пациенты с депрессией

Не рекомендуется применять препарат Сенорм 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).

Медленные метаболизаторы по изоферменту CYP2D6

У пациентов, которые являются медленными метаболизаторами по изоферменту цитохрома P450 CYP2D6 и которые одновременно принимают ингибиторы CYP3A4, препарат Сенорм следует применять с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Препарат Сенорм содержит бензиловый спирт в концентрации 15 мг/мл, который может вызывать аллергические реакции.

В высоких дозах препарат следует использовать с осторожностью и только при необходимости, особенно у пациентов с нарушением функции печени или почек и/или в случае беременности или в период грудного вскармливания из-за риска накопления и токсичности (метаболический ацидоз).

Препарат Сенорм содержит кунжутное масло, которое может изредка вызывать тяжёлые аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Противопоказано одновременное применение препарата Сенорм 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 противомаларийные 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 Сенорм в комбинации с лекарственными препаратами, вызывающими нарушения электролитного баланса (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, 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, 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 удлинение интервала QTc (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»). Удлинение интервала QTc наблюдалось при применении галоперидола в комбинации с ингибиторами метаболизма кетоконазолом (400 мг/сут) и пароксетином (20 мг/сут).

У пациентов, принимающих галоперидол одновременно с такими лекарственными

препаратами, рекомендуется проводить мониторинг признаков или симптомов усиления, или удлинения фармакологического действия галоперидола, а дозу препарата Сенорм, 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, фенobarбитал, 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 Сенорм, при необходимости, увеличить. После отмены индуктора изофермента CYP3A4 концентрация галоперидола может постепенно возрасти, следовательно, может возникнуть необходимость снизить дозу препарата Сенорм.

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 не ясно.

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 Сенорм во время беременности.

У новорожденных, подвергавшихся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе галоперидола) в течение III триместра беременности, существует риск развития таких 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 прекращение терапии препаратом Сенорм 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 стероидов у мужчин и женщин.

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

Препарат Сенорм 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 Сенорм.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций основана на данных исследований и опыта клинического применения галоперидола в пострегистрационном периоде и представлена в соответствии со следующей классификацией: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой частотной категории нежелательные реакции распределены по системно-органным классам.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: панцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, анафилактическая реакция.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: гиперпролактинемия, неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: гипогликемия.

Психические нарушения

Часто: бессонница, депрессия;

Нечасто: психотическое расстройство, возбуждение, состояние спутанности сознания,

отсутствие либидо, снижение либидо, беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: экстрапирамидные расстройства;

Часто: акатизия, паркинсонизм, маскообразное лицо, тремор, сонливость, вялость;

Нечасто: акинезия, дискинезия, дистония, ригидность по типу «зубчатого колеса», гипертонус, головная боль;

Частота неизвестна: злокачественный нейролептический синдром, поздняя дискинезия, судороги, брадикинезия, гиперкинезия, гипокинезия, головокружение, непроизвольные мышечные сокращения, нарушение координации движений, нистагм.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: окулогирный криз, нечеткость зрения, нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия;

Частота неизвестна: фибрилляция желудочков, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковая тахикардия, экстрасистолия.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: отёк гортани, бронхоспазм, ларингоспазм, одышка.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор, сухость во рту, повышенное слюноотделение;

Частота неизвестна: тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, гепатит, холестаз, желтуха, отклонения функциональных проб печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: ангионевротический отёк, эксфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит, реакции фоточувствительности, крапивница, зуд, сыпь, гипергидроз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: ригидность мышц;

Частота неизвестна: рабдомиолиз, кривошея, тризм, мышечные спазмы, мышечные подергивания, скованность опорно-двигательного аппарата.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: задержка мочи.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния

Частота неизвестна: синдром отмены у новорожденных.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: нарушение половой функции;

Частота неизвестна: приапизм, аменорея, галакторея, дисменорея, меноррагия, эректильная дисфункция, гинекомастия, боль в молочных железах, дискомфорт в молочных железах, нарушение менструального цикла.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: реакции в месте введения;

Частота неизвестна: внезапная смерть, отёк лица, отёки, гипертермия, гипотермия, нарушения походки, абсцесс в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: увеличение массы тела;

Частота неизвестна: удлинение интервала QT на ЭКГ, снижение массы тела.

Класс-специфические эффекты антипсихотических препаратов

При применении антипсихотических препаратов также были зарегистрированы случаи остановки сердца, ВТЭ, 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 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Поскольку передозировка при парентеральном введении менее вероятна, чем при приеме внутрь, следующая информация относится к пероральной форме галоперидола, также с учетом пролонгированного действия галоперидола деканоата.

Симптомы

Развитие известных фармакологических эффектов и нежелательных реакций в более выраженной форме.

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 тяжёлых 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 тяжёлых 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 тяжёлых экстрапирамидных симптомов рекомендуется применение противопаркинсонических препаратов в течение нескольких недель. Отменять противопаркинсонические препараты следует с большой осторожностью, так как экстрапирамидные симптомы могут возобновиться.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; производные бутирофенона.

Код АТХ: N05AD01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Галоперидола деканоат представляет собой сложный эфир галоперидола и декановой кислоты, является антипсихотическим препаратом пролонгированного действия, относящимся к производным бутирофенона. После внутримышечного введения галоперидола деканоат постепенно высвобождается из мышечной ткани и медленно гидролизуется с образованием свободного галоперидола, который всасывается в системный кровоток. Является мощным антагонистом центральных дофаминовых D2-рецепторов, в рекомендуемых дозах проявляет низкую альфа 1-адреноблокирующую активность, не обладает антигистаминным или холиноблокирующим действием. Галоперидол подавляет бред и галлюцинации в результате блокады дофаминэргических сигнальных путей в мезолимбических структурах. Центральное антидофаминэргическое действие галоперидола проявляется в базальных ядрах (нигростриарных волокнах). Галоперидол эффективно устраняет психомоторное возбуждение, чем объясняется его благоприятное действие при маниах и других синдромах, сопровождающихся возбуждением. Влияние на базальные ядра, вероятно, лежит в основе нежелательных экстрапирамидных двигательных нарушений (мышечная дистония, акатизия и паркинсонизм).

Антидофаминэргическое действие галоперидола на лактотрофные клетки передней доли гипофиза обуславливает гиперпролактинемию вследствие устранения дофамин-опосредованного тонического торможения секреции пролактина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутримышечного введения галоперидола деканоата происходит медленное и постоянное высвобождение свободного галоперидола из депо. Концентрация в плазме крови увеличивается постепенно, достигая максимума, как правило, через 3 – 9 дней после инъекции.

Равновесная концентрация препарата в плазме крови пациентов, получающих ежемесячные инъекции, достигается через 2 – 4 месяца.

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 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 галоперидола деканоата конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет в среднем 3 недели. Это дольше, чем при применении других лекарственных форм галоперидола, для которых конечный период полувыведения равен в среднем 24 часам после приема внутрь и 21 часу после внутримышечного введения. 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 неизмененном виде.

Линейность

Фармакокинетика галоперидола после внутримышечного введения галоперидола деканоата носит дозозависимый характер. При введении доз менее 450 мг между дозой и концентрацией галоперидола в плазме крови наблюдается почти линейная зависимость.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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).

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. раздел 4.2 и раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

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 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 деканоата исходя из реакции пациента на лечение. Необходимо учитывать время после изменения дозы, необходимое для достижения новой равновесной концентрации в плазме крови, и дополнительное время для проявления терапевтического ответа. 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт

Кунжутное масло

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл препарата в прозрачные янтарного цвета стеклянные ампулы с желтым ободком и синей точкой на горловине. По 5 ампул в пластиковый поддон, по 1 поддону с ампулами вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

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

Индия

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Гореггаон (Ист), Мумбаи - 400063,
Махараштра

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

107023, г. Москва, Электрозаводская улица, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30

Тел.: +7 (495)771-74-27

E-mail: pv.eaeu@sunpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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