

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HALOPERIDOL-RICHTER, 1,5 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1,5 mg haloperidooli igas tabletis.

INN. *Haloperidolum*

Abiaine:

157 mg laktoosmonohüdraati igas tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett

Valged või valkjad praktiliselt lõhnatud lamedad kettakujulised tabletid, mille ühele poolele on pressitud I | I märk.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Skisofreenia jm psühhoosid.

Maniakaalsed seisundid.

Rahutusseisundid vaimse alaarengu korral.

Tourette'i sündroom.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Kõikide näidustuste puhul tuleb annus määrata individuaalselt. Ravi tuleb alustada ja annust muuta hoolika meditsiinilise järelvalve all. Algannuse määramisel tuleb arvesse võtta patsiendi vanust, sümptomite tõsidust ja eelmist vastust neuroleptilistele ravimitele.

Patsiendid, kes on eakad või nõrga üldseisundiga või need, kellel on eelnevalt esinenud kõrvaltoimeid neuroleptiliste ravimitega, võivad vajada väiksemat haloperidooli annust. Tavaline algannus tuleb poolitada, millele järgneb järk-järguline annuse suurendamine optimaalse ravivastuse saavutamiseks. Haloperidooli tuleks kasutada minimaalses kliiniliselt efektiivses annuses.

*Ägedad psühhootilised seisundid: skisofreenia ja teised psühhoosid, maniakaalsed seisundid, psühhomotoorse erutuse lühiajaline lisaravi, ärevus ja vägivaldne või ohtlikult impulsiivne käitumine:* Soovitatav ööpäevane annus on 2,25...18 mg, jagatuna kolmeks annuseks (3 x ½...4 tabletti). Resistentse skisofreenia puhul võib vajalikuks osutuda annus kuni 30 mg ööpäevas.

*Kroonilised psühhoosid*

Annustamine on individuaalne. Üldiselt on soovitatav ööpäevane annus 2,25...9 mg, jagatuna kolmeks annuseks (3 x ½...2 tabletti), mida võib sõltuvalt ravivastusest suurendada kuni 18 mg (3 x 4 tabletti) ööpäevas.

#### *Tourette'i sündroom*

Algannus on 1,5 mg. Päevane säilitusannus võib Tourette'i sündroomi puhul olla kuni 10 mg.

#### **Eakad patsiendid**

##### *Psühhooos eakatel*

Ravi tuleb alustada väga ettevaatlikult. Vanemaelistele (või nõrga üldseisundiga) patsientidele on üldiselt piisavaks ööpäevaseks annuseks kuni 1,5 mg (2 x ½ tabletti). Üldiselt tuleb ravi alustada poolega täiskasvanu algannusest, aga maksapuudulikkuse korral tuleb annuseid vähendada.

#### **Lapsed**

1,5 mg tabletid ei sobi toimeaine sisalduse tõttu alla 60 kg kehakaaluga lastele. Lastel tuleb kasutada haloperidooli suukaudseid tilkasid.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus haloperidooli või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Komatoossed seisundid, alkoholist või muudest depressantidest tingitud KNS-i depressioon, Parkinsoni tõbi, basaalganglionide kahjustus.

Kliiniliselt väljendunud südamehäired (nt hiljutine müokardiinfarkt, kompenseerimata südamepuudulikkus, I A ja III klassi antiarütmikumidega ravitavad arütmiaid), QT intervalli pikenemine, anamneesis ventrikulaarsed arütmiaid või *Torsade de pointes*, bradükardia, 2/3 astme südameblokaadid, korrigeerimata hüpokaleemia, teised QT aja pikenemist põhjustavad ravimid.

Lapsed kehakaaluga alla 60 kg.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Neuroleptikumid võivad feokromotsütoomiga haigel vallandada hüpertensiivse reaktsiooni, mistõttu nimetatud patsientide puhul on vajalik ettevaatus.

Antipsühhootikumide (sealhulgas haloperidooli) võtvatel psühhiaatrilistel patsientidel on väga harva esinenud äkksurmajuhtumeid. Et haloperidoolravi ajal (eriti haloperidooli manustamisel intravenoosselt) on täheldatud QT-intervalli pikenemist, tuleb olla ettevaatlik nende patsientide ravimisel, kellel esineb QT-intervalli pikenemise risk (nt QT-sündroom, hüpokaleemia, teiste QT-intervalli pikendavate ravimite manustamine).

Enne ravi alustamist haloperidooliga tuleb teha EKG (vt lõik 4.3). Ravi ajal hinnatakse EKG tegemise vajadust iga patsiendi puhul individuaalselt.

Haloperidooli annust tuleb vähendada, kui ravi ajal QT intervall pikeneb ja ravi tuleb lõpetada, kui QT-intervall ületab 500 ms.

Soovitatav on ka perioodiline elektrolüütide plasmatasemetete kontroll.

Kuna haloperidool metaboliseeritakse maksas, on kahjustunud maksafunktsiooni korral ettevaatus soovitatav. Pikaajalise ravi ajal soovitatakse regulaarselt kontrollida verepilti ja maksafunktsiooni.

Subarahnoidaalse hemorraagia, hüpokaltseemia ja hüpomagneemia puhul tuleb haloperidooli kasutamisega olla ettevaatlik.

On kirjeldatud juhte, kus haloperidool on esile kutsunud krampe. Seetõttu, epilepsiaga patsiendid ja patsiendid, kellel on seisundid, tänu millele on neil eelsoodumus krampideks (nt alkoholi võõrutusnähud ja ajukahjustus), peaksid haloperidooli saama ainult erilise ettevaatusega.

Türoksiin võib suurendada haloperidooli toksilisust. Seetõttu tohib hüpertüreoidismiga patsientidele manustada haloperidooli ainult koos adekvaatse türeostaatilise raviga.

Haloperidooli tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on metabolismi ensüümi CYP2D6 kaudu aeglane ning samuti tsütokroom P450 inhibiitorite kasutamise ajal. Vältima peab samaaegset neuroleptikumide manustamist.

Skisofreenilistel patsientidel võib antipsühhootilise ravi toime saabuda hiljem. Nendel patsientidel taasilmnevad sümptomid tavaliselt alles mitu nädalat või kuud pärast ravi lõpetamist.

Haloperidooli on soovitatav ära jätta järk-järgult, sest järsk ravi katkestamine võib põhjustada ägedaid ärajätusümptomeid nagu iiveldus, oksendamine ja unetus. Samuti võib ilmneda haiguse relaps; seetõttu tuleb ravi lõpetada järk-järgult.

Patsientidel, kes põevad samaaegselt psühhosiga ka depressiooni, tuleb haloperidool-ravi kombineerida antidepressantidega.

Kui parkinsonismivastane ravi on samuti vajalik ja parkinsonismivastase ravimi eliminatsioon on kiirem kui haloperidoolil, tuleb ekstrapüramidaalsümptomite süvenemise vältimiseks parkinsonismivastast ravi jätkata isegi pärast haloperidooli manustamise lõpetamist. Raviarst peab meeles pidama, et silmasisene rõhk võib suurenedada kui antikolinergikumide (sealhulgas parkinsonismivastaseid aineid) manustatakse koos haloperidooliga.

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna patsientidel, keda ravitakse antipsühhootikumidega, esineb tihti VTE omandatud riskitegureid, tuleb kõik võimalikud VTE riskitegurid identifitseerida HALOPERIDOL-RICHTER 1,5 mg tablettidega ravi alustamise eelselt ning jooksvalt ravi ajal, samuti tuleb tarvitusele võtta VTE ennetavad abinõud.

#### **Suremuse tõus dementsusega eakatel**

Kahest laialdasest jälgimisuuringust saadud andmed näitavad, et antipsühhootikumidega ravitavatel dementsusega eakatel on suremuse risk kergelt tõusnud võrreldes ravi mittesaanutega. Riski täpse suuruse hindamiseks on andmed ebapiisavad ning suurenenud riski põhjus ei ole teada. HALOPERIDOL-RICHTER 1,5 mg tabletid pole registreeritud dementsusega seotud käitumishäirete raviks.

HALOPERIDOL-RICHTER'i 1,5 mg tablett sisaldab 157 mg laktoosi. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire (malabsorptsioon).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid on täheldatud QT-intervalli pikendavate ravimitega (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, arseentrioksiid, halofantriin, levometadüülsetaas, mesoridasiin, tioridasiin, pimosiid, sparfloksatsiin, gatifloksatsiin, moksifloksatsiin, dolansetroonmesülaas, meflokviin, sertindool, tsisapriid) ja elektrolüütide tasakaaluhäireid põhjustavate ravimitega.

Nagu kõikide neuroleptikumidega, haloperidool võib suurendada kesknärvisüsteemi depressiooni, mis on esile kutsutud teiste KNS-i depressantide (sealhulgas *alkohol, uinutid, rahustid või tugevad valuvaigistid*) poolt. Koosmanustamine võib viia isegi hingamisfunktsioonide depressioonini. *Metüüldopaga* kombineerimisel on samuti teatatud kesknärvisüsteemi toime tugevnemisest.

Haloperidool võib nõrgendada *levodopa* parkinsonismivastast toimet.

Haloperidool inhibeerib *tritsükliliste antidepressantide* metabolismi, suurendades seeläbi nende ravimite plasmakontsentratsioone ja toksilisust (antikolinergilised toimed, kardiovaskulaarne toksilisus).

Farmakokineetilistes uuringutes on täheldatud haloperidooli kontsentratsiooni kerget kuni mõõdukat suurenemist, kui haloperidooli manustati samaaegselt koos järgnevate ravimitega: *kinidiin*, *buspiroon*, *fluoksetiin*. Vajalikuks võib osutada haloperidooli annuste vähendamine.

Kui haloperidoolravile lisatakse pikaajaline ravi koos ensüüme indutseerivate ravimitega (nagu *karbamasepiin*, *fenobarbitaal* ja *rifampitsiin*), on selle tulemuseks haloperidooli plasmakontsentratsioonide märkimisväärne langus. Seepärast tuleb vajadusel haloperidooli annuseid kombinatsioonravi ajal suurendada. Pärast nende ensüüme indutseerivate ravimite manustamise lõpetamist võib olla vajalik haloperidooli annust taas vähendada.

*Liitiumi* ja haloperidooli samaaegsel manustamisel on harvadel juhtudel teatatud järgmistest sümptomitest: entsefalopaatia, ekstrapüramidaalsed sümptomid, tardiivdüskineesia, maliigne neuroleptiline sündroom, ajutüve häire, äge ajusündroom ja kooma. Enamik nendest sümptomitest olid pöörduvad. Jääb selgusetuks, kas sellel on erilist kliinilist tähendust. Sellegipoolest soovitatakse patsientidel, keda ravitakse samaaegselt liitiumi ja haloperidooliga, ravi viivitamatult lõpetada, kui sellised sümptomid ilmnevad.

On kirjeldatud antikoagulandi *fenindiooni* toime antagoniseerimist.

Haloperidool võib antagoniseerida adrenaliini ja teiste sümpatomimeetiliste ravimite toimet ning muuta alfa-adrenoblokaatorite (nt *guanetidiin*) vererõhku alandavat toimet.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Ulatuslikes populatsiooniuringutes ei esinenud haloperidooli kasutamisel loote väärarendite hulga olulist suurenemist. Üksikjuhtudel on täheldatud sünnidefekte pärast loote eksponeerimist haloperidoolile, enamasti kombinatsioonis teiste ravimitega. Haloperidooli võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui sellest saadav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Vastsündinutel, kes on antipsühhootikumidega (sh haloperidool) kokku puutunud raseduse kolmanda trimestri ajal, on kõrvaltoimete tekkerisk, sh ekstrapüramidaalsed ja/või ärajätunähud, mille raskusaste ja kestus võivad pärast sünnitust olla erinevad. Täheldatud on rahutust, hüpertooniat, hüpotooniat, värinaid, uimasust, respiratoorseid häireid või häireid toitumisel. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Haloperidool eritub rinnapiima. Kui haloperidooli kasutamine on möödapääsmatu, tuleb kaaluda rinnaga toitmisest saadava kasu ja võimaliku riski vahekorda. Haloperidooliga ravitud emade rinnaga toidetavatel imikutel on esinenud ekstrapüramidaalseid sümptomeid.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Haloperidool-ravi algfaasis on autojuhtimine ja ohtlike masinatega töötamine keelatud. Hiljem tuleks piirangu ulatus määrata individuaalsete reaktsioonide alusel.

Ilmneda võib mõningane sedatsioon või tähelepanuvõime vähenemine (eriti suurtes annustes ja ravi alguses kasutamisel), mida alkohol võib veelgi võimendada. Haloperidoolravi ajal on alkohoolsete jookide tarvitamine keelatud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Väikestes annustes (1...2 mg ööpäevas) kasutamisel on haloperidooli kõrvaltoimed kerged ja mööduvad. Suuri annuseid saavatel patsientidel esinevad mõned kõrvaltoimed sagedamini.

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Agranulotsütoos, trombotsütoopenia, sagedamini juhul, kui haloperidooli kasutati koos teiste ravimitega.

##### *Immuunsüsteemi häired*

Ülitundlikkus, sealhulgas nahalööve, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon.

#### *Endokriinsüsteemi häired*

Hüperprolaktineemia. Teatatud on hüpoglükeemia juhtudest.

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Söögiisu langus.

#### *Psühhiaatrilised häired*

Depressioon, agitatsioon, unetus, segasusseisund, psühhootiliste sümptomite ilmne ägenemine.

#### *Närvisüsteemi häired*

Neuroloogilised kõrvaltoimed on kõige sagedasemad, nagu unisus, sedatsioon, *grand mal* krambid, peavalu.

#### *Ekstrapüramidaalsed sümptomid*

Nagu kõikide neuroleptikumide puhul, võivad ilmned ekstrapüramidaalsed sümptomid (nt treemor, lihasjäikus, suurenenud süljeeritus, bradükineesia, akatiisia, äge düstoonia, okulogüüriline kriis või larüngeaalne düstoonia).

Sellistel juhtudel võib vajadusel määrata antikolinergilisi parkinsonismivastaseid ravimeid, kuid seda ei tohiks teha rutiinselt profülaktilise vahendina, sest nende manustamine võib haloperidooli efektiivsust vähendada.

#### *Tardiivdüskineesia*

Nagu kõikide antipsühhootiliste ainetega, võib ilmned mõnedel patsientidel pikaajalise ravi korral või pärast ravi lõpetamist tardiivdüskineesia.

Seda sündroomi iseloomustavad peamiselt keele, näo, suu või lõualuude tahtmatud rütmilised liigutused. Need ilmingud võivad mõnedel patsientidel olla püsivad.

Ravi taasalustamine, annuse suurendamine või üleminek teisele antipsühhootikumile võib selle sündroomi avaldumist maskeerida. Kui need sümptomid ilmnevad, tuleb ravi esimesel võimalusel lõpetada.

#### *Pahaloomuline neuroleptiline sündroom (PNS)*

Nagu teiste antipsühhootiliste ravimitega, haloperidooli on seostatud pahaloomulise neuroleptilise sündroomiga: harvaesinev idiosünkraatiline reaktsioon, mida iseloomustavad hüpertermia, üldine lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, teadvuse muutused. Hüpertermia on sageli selle sündroomi varajaseks ilminguks. Sellistel juhtudel tuleb antipsühhootiline ravi viivitamatult lõpetada ja alustada sobiva toetava raviga, samal ajal patsienti hoolikalt jälgides.

#### *Silma kahjustused*

Ähmane nägemine, okulogüratsioon, eakatel patsientidel kitsa nurga glaukoomi episoodid.

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Teatatud on vertiigost.

#### *Südame häired*

Tahhükardia. QT-intervalli pikenemine ja/või vatsakeste arütmiaid, kaasa arvatud ventrikulaarne fibrillatsioon (VF) ja ventrikulaarne tahhükardia (VT) (peamiselt haloperidooli parenteraalsel manustamisel). Need kõrvaltoimed võivad ilmned sagedamini suurte annustega ja selleks soodumust omavatel patsientidel. Teatatud on ka teadmata põhjusega äkksurmades, südameseiskumisest, *torsade de pointes* esinemisest.

#### *Vaskulaarsed häired*

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia, sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveenide tromboosi juhtudest.

Teatatud on hüpotensioonist.

#### *Seedetrakti häired*

Teatatud on iiveldusest ja oksendamisest, düspepsiast ja kõrvetistest, suukuivusest või sülje hüpersekretsioonist, kõhukinnisusest.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Maksafunktsiooni häirumine või hepatiit (tavaliselt kolestaatiline hepatiit).

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Hüperhidroos, valgustundlikkusreaktsioonid.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Uriinipeetus.

#### *Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid*

Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)

#### *Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired*

Priapism, erektsioonihäired, amenorröa, oligomenorröa, galaktrorröa, günekomastia.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Perifeersed tursed, kehatemperatuuri kõikumised.

#### *Uuringud*

Võib ilmned kerge ja tavaliselt mööduv vererakkude arvu vähenemine. Vere antidiureetilise hormooni vähenemine, elektrokardiogrammi QT-aja pikenemine, punavereliblede arvu vähenemine, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, valgevereliblede arvu vähenemine.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Üleannustamise ilminguteks on tuntud farmakoloogiliste toimete ja kõrvaltoimete liigsus. Tähtsaimateks sümptomiteks on tõsised ekstrapüramidaalsed reaktsioonid, hüpotensioon, sedatsioon. Ekstrapüramidaalsed nähud avalduvad lihasjäikuse ja üldise või lokaalse treemorina. Võib tekkida pigem hüpertensioon kui hüpotensioon.

Äärmuslikel juhtudel võivad patsiendil tekkida komatoosne seisund koos hingamisdepressiooni ja hüpotensiooniga, mis võivad olla küllalt tõsised, et tekitada šokisarnast seisundit. Tuleb arvestada vatsakeste arütmiate tekkimise riskiga, millega võib kaasneda QT-intervalli pikenemine.

#### Ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole. Ravi on peamiselt toetav, kuid soovitatav on teha maoloputus või kutsuda esile oksendamine (kui patsient ei ole just kontaktivõimetu, koomas või krampides).

Komatoosse patsiendi puhul on vajalik hoida hingamisteed avatuna, kasutades selleks orofarüingeaalset hingamistoru või endotraheaalset toru. Hingamisdepressiooni korral võib olla vajalik kunstlik ventileerimine.

EKG-d ja elutähtsaid näitajaid tuleb jälgida EKG normaliseerumiseni. Tõsiseid arütmiaid tuleb ravida kohaste arütmiaavastaste meetmetega.

Hüpotensiooni ja tsirkulatoorsete häirete korral tuleb manustada intravenoosselt vedelikke, plasmat või kontsentreeritud albumiini ning vasopressorit nagu dopamiin või noradrenaliin. Adrenaliini ei tohi kasutada, sest see võib koostoimes haloperidooliga põhjustada tugevat hüpotensiooni.

Tõsiste ekstrapüramidaalsete reaktsioonide korral tuleb manustada parenteraalselt parkinsonismivastaseid ravimeid (nt benstropiinmesülaati 1...2 mg i.m. või i.v.). Siiski, nende

manustamine tuleb lõpetada väga ettevaatlikult, sest muidu võivad uuesti ilmnedä ekstrapüramidaalsed sümptomid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antipsühhootilised ained, butürofenooni derivaadid  
ATC-kood: N05AD01

Haloperidool on butürofenooni derivaatide rühma kuuluv neuroleptikum. Haloperidool on tugev tsentraalse toimega dopamiiniretseptorite antagonist ja kuulub seega väga tugeva toimega antipsühhootikumide hulka. Haloperidoolil ei ole antihistamiinset ega antikolinergilist toimet.

Tsentraalse dopamiini blokeeriva toime otseseks tagajärjeks on haloperidooli tugev luulude ja hallutsinatsioonide vastane toime (mis on ilmselt tingitud koostoimest mesokortikaalses ja limbilises süsteemis) ning toime basaalganglionidele (nigrostriataalsetes juhteteedes). Haloperidool põhjustab tõhusat psühhomotoorset sedatsiooni, mis selgitab tema kasulikku toimet mania ja teiste agitatsioonisündroomide korral.

Toime tõttu limbilisse süsteemi avaldab haloperidool neuroleptilist sedatiivset toimet ja on kasulik manustamiseks täiendava ravimina kroonilise valu korral.

Toime basaalganglionidesse on tõenäoliselt mootorikaga seotud ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete (düstonia, akatiisia ja parkinsonism) tekkimise põhjuseks.

Perifeersemad antidopaminergilised toimed selgitavad haloperidooli iiveldus- ja oksendamisvastast toimet (kemoretseptorite *trigger*-tsooni vahendusel), seedetrakti sfinkterlihaste lõõgastamist ja prolaktiini suurenenum vabanemist [prolaktiini inhibeeriva faktori (PIF) aktiivsuse inhibeerimise kaudu adenohüüföüsi tasemel].

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Haloperidooli maksimaalne plasmakontsentratsioon ilmneb 2...6 tunni jooksul pärast suukaudset manustamist ja umbes 20 minutit pärast intramuskulaarset manustamist. Biosaadavus on suukaudsel manustamisel 60...70%. Keskmise poolväärtusaeg plasmal (lõpliku eliminatsiooni) on suukaudsel manustamisel 24 tundi (vahemikus 12...38 tundi) ja intramuskulaarsel manustamisel 21 tundi (vahemikus 13...36 tundi). Arvatakse, et ravivastuse saamiseks peab haloperidooli kontsentratsioon plasmal olema vahemikus 4 µg/l kuni maksimaalselt 20...25 µg/l. Haloperidool tungib kergesti läbi hematoentsefaalbarjääri.

Seondumine plasmavalkudega on umbes 92%. Eritub peamiselt väljaheite (60%) ja uriiniga (40%). Ligikaudu 1% sissevõetud haloperidooli annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Jaotusruumala tasakaaluolekus ( $VD_{ss}$ ) on suur ( $7,9 \pm 2,5$  l/kg).

Haloperidooli kontsentratsioon plasmal ja enamik farmakokineetilistest parameetritest varieerub suuresti indiviidide vahel, kuid vähe indiviidisiseselt. Nagu paljude teistegi maksas metaboliseeruvate ravimite puhul võib seda varieeruvust osaliselt selgitada pöörduvate oksüdeerimis-/reduktseerimisprotsesside aktiivsusega maksas. Teised metaboolsed rajad hõlmavad oksüdatiivset N-dealküülimist ja glükuronidatsiooni.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tabelis I toodud andmed viitavad laiadele ohutuspiiridele ägeda toksilisuse uuringutes loomadel kasutatud annuste ja inimestel soovitatavate annuste  $DL_{50}$  väärtuste vahel. Niisiis, väikseim (hiired: 71 mg/kg) ja suurim (rotid: 128 mg/kg) suukaudne  $DL_{50}$  annus on vastavalt 237 korda ja 427 korda

suurem kui maksimaalne soovitatav suukaudne ööpäevane annus keskmise kehakaaluga täiskasvanule (0,3 mg/kg).

Tabel I

Haloperidooli ägeda toksilisuse andmed [DL <sub>50</sub> (mg/kg)] erinevatel loomaliikidel ja erinevate manustamisviiside korral			
Loomaliik	Intravenoosne	Subkutaanne	Suukaudne
Hiired	13	41	71
Rotid	15	Andmed puuduvad	128
Küülikud	8	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad
Koerad	18	> 80	90

Pärast 12-kuulist suukaudset ravi haloperidooliga annuses 1,5 mg/kg esinesid rottidel KNS-i degeneratiivsed muutused.

Hiirtel, rottidel ja koertel läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, kus tiinuse erinevatel perioodidel manustati haloperidooli erineval viisil annuses 0,5...9 mg/kg, täheldati nii implantatsioonieelset kui ka -järgset suremust, loote surma, järglaste vähenenud suurust, elulemusindeksi vähenemist ja harvadel juhtudel arenguhäireid, sealhulgas käitumishäireid.

Mutageensuse uuringutes *in vitro* ei leitud haloperidoolil mutageenset toimet. 24-kuulistest kartsinogeensusuuringutes ei leitud haloperidoolil annustes 0,31 mg/kg, 1,25 mg/kg ja 5 mg/kg kartsinogeenseid toimeid.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba kolloidne ränidioksiid, želatiin, magneesiumstearaat, talk, maisitärklis, kartulitärklis, laktoosmonohüdraat.

### 6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,5 mg tabletid, 50 tk pakendis.

Kuumsuletud lakitud trükitud kõvast alumiiniumfooliumist ja kõvast PVC fooliumist blisterpakend, kaks blistrilehte on pakitud ühte volditud pappkarpi.

### 6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.



**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gedeon Richter Plc.  
H-1103 Budapest.  
Gyömrői út 19-21  
Ungari

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

132796

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

04.06.1996/13.12.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud mais 2012.