CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Haloperidol UNIA, 2 mg/ml, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg haloperydolu *(Haloperidolum)*.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli:
- schizofrenia - leczenie objawów i zapobieganie ich nawrotowi;
- inne psychozy (szczególnie paranoidalne);
- mania i hipomania;
- zaburzenia zachowania – agresja, nadmierna ruchliwość i samouszkadzanie się u osób upośledzonych umysłowo oraz u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu;
- zespół Gillesa de la Tourette'a i tiki istotnie zaburzające funkcjonowanie.

Dzieci:
- zaburzenia zachowania - zwłaszcza zachowania agresywne i nadmierna ruchliwość;
- zespół Gillesa de la Tourette'a;
- schizofrenia dziecięca.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób dawkowania należy ustalać indywidualnie zależnie od stanu klinicznego.
1 ml produktu leczniczego zawiera 2 mg haloperydolu (20 kropli).
1 kropla produktu leczniczego zawiera 0,1 mg haloperydolu.

Produkt leczniczy należy podawać z jedzeniem i piciem, aby uniknąć podrażnienia śluzówki układu pokarmowego. Można podawać go z mlekiem, wodą lub sokami (np. sokiem pomarańczowym, jabłkowym lub pomidorowym).
Nie należy podawać kropli z haloperydolem z herbatą i kawą, które powodują jego wytrącenie.
Nie należy podawać kropli z haloperydolem łącznie z syropem zawierającym cytrynian litu.

<u>Dorośli</u>
Schizofrenia, inne psychozy, mania i hipomania, zaburzenia zachowania

Dawka początkowa: w przypadku umiarkowanych objawów dawka wynosi 1,5 mg do 3 mg haloperydolu, 2 lub 3 razy na dobę.
W przypadku nasilonych objawów lub u pacjentów niereagujących na produkt leczniczy Haloperidol Unia dawka początkowa wynosi 3 mg do 5 mg haloperydolu, 2 lub 3 razy na dobę. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać do 30 mg haloperydolu na dobę.
Leczenie podtrzymujące: po opanowaniu objawów dawkę można stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 5 mg do 10 mg haloperydolu na dobę. Należy unikać zbyt szybkiego zmniejszania dawki.

Zespół Gillesa de la Tourette'a, tiki
Dawka początkowa: 1,5 mg trzy razy na dobę.
Leczenie podtrzymujące: w zespole Gillesa de la Tourette'a dawka podtrzymująca wynosi 10 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku, osłabieni albo osoby, u których po lekach neuroleptycznych wcześniej występowały objawy niepożądane, mogą wymagać zastosowania mniejszych dawek haloperydolu.
Początkową dawkę haloperydolu należy zmniejszyć o połowę, następnie stopniowo zwiększać do osiągnięcia efektu terapeutycznego.

Dzieci w wieku powyżej 3 lat
Zaburzenia zachowania, schizofrenia dziecięca
Całkowita dawka dobowa wynosi 0,025 mg do 0,050 mg/kg mc. haloperydolu. Połowę całkowitej dawki dobowej należy podać rano, a drugą połowę wieczorem.
Nie należy przekraczać dawki 10 mg haloperydolu na dobę.
Zespół Gillesa de la Tourette'a
U większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi do 10 mg na dobę.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na haloperydol lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- Stany śpiączkowe.
- Zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego.
- Uszkodzenie zwojów podstawy mózgu.
- Choroba Parkinsona (leki stosowane w parkinsonizmie powinny być wdrożone po odstawieniu haloperydolu).
- Zaburzenia czynności serca o znaczeniu klinicznym, wydłużenie odstępu QT_c, komorowe zaburzenia rytmu lub *torsade de pointes* w wywiadzie, bradykardia lub blok serca II/III stopnia, niewyrównana hipokaliemia, stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności tarczycy, guzem chromochłonnym nadnerczy, z uszkodzeniem mózgu, z padaczką oraz pacjenci odstawiający alkohol podczas leczenia haloperydolem powinni być poddawani regularnym kontrolom klinicznym.

U osób w podeszłym wieku z organicznym uszkodzeniem mózgu dawki haloperydolu należy zmniejszyć o połowę.
Odnotowano przypadki nagłych zgonów u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, którzy stosowali leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperydol.

Haloperydol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek dawki leku należy zmniejszyć lub zwiększyć odstęp między dawkami.

Przed rozpoczęciem stosowania haloperydolu u osób z ryzykiem wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, zwłaszcza u pacjentów z chorobą serca, z nagłymi zgonami w rodzinie i (lub) wydłużeniem odstępu QT; niewyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipokaliemia, hipokalcemia, po krwotoku podpajęczynówkowym, z uzależnieniem od alkoholu, niedożywionych, zwłaszcza na początku leczenia do czasu osiągnięcia stężenia stacjonarnego haloperydolu w osoczu. Haloperydol należy stosować ostrożnie u osób, u których metabolizm z udziałem CYP2D6 przebiega wolniej oraz podczas stosowania inhibitorów cytochromu P450. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpsychotycznych.

Przed rozpoczęciem leczenia haloperydolem u wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie badania EKG, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie lub stwierdzonymi tego typu zmianami chorobowymi w rodzinie pacjenta. Konieczność wykonywania badań EKG w trakcie dalszego leczenia haloperydolem należy rozważać indywidualnie dla każdego pacjenta. Jeżeli odstęp QT ulegnie wydłużeniu, dawkę leku należy zmniejszać, nie stosować haloperydolu, jeśli odstęp QT przekracza 500 ms.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów stosujących duże dawki leków przeciwpsychotycznych, nagłe ich odstawienie wywoływało ostre objawy odstawienia - nudności, wymioty, bezsenność, a nawet nawrót choroby. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie leku.

Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów, szczególnie u pacjentów stosujących leki moczopędne lub ze współistniejącymi chorobami.

U pacjentów chorych na schizofrenię, odpowiedź na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi może być opóźniona. Po odstawieniu leków, objawy choroby mogą pojawić się po kilku tygodniach lub miesiącach. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, haloperydol nie powinien być stosowany jako jedyny lek w przypadkach, gdy depresja jest objawem dominującym. Haloperydol może być stosowany z lekami przeciwdepresyjnymi w stanach, gdy współistnieją depresja i psychozy.
Haloperydol zaburza metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych - znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Produkt leczniczy zawiera 18% v/v etanolu (150 mg etanolu w 1 ml produktu leczniczego), tzn. do 2 g etanolu na maksymalną dawkę dla dorosłych – 30 mg haloperydolu (15 ml produktu leczniczego) i do 0,7 g etanolu na maksymalną dawkę dla dzieci – 10 mg haloperydolu (5 ml produktu leczniczego). Ilość etanolu zawarta w 15 ml produktu leczniczego odpowiada 55 ml piwa (5% v/v) lub 23 ml wina (12% v/v). Ilość etanolu zawarta w 5 ml produktu leczniczego odpowiada 18 ml piwa (5% v/v) lub 8 ml wina (12% v/v).
Ze względu na zawartość etanolu produkt leczniczy należy stosować ostrożnie w przypadku kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.
Produkt jest szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Haloperydol nasila działanie: etanolu i leków wpływających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (leków nasennych, uspokajających, opioidowych leków przeciwbólowych, barbituranów).
Nasila działanie na ośrodkowy układ nerwowy w przypadku jednoczesnego stosowania metyldopy.

Haloperydol może działać przeciwstawnie do adrenaliny i innych środków sympatykomimetycznych oraz odwracać działanie środków obniżających ciśnienie tętnicze krwi - leków blokujących receptory adrenergiczne, takich jak guanetydyna.

Haloperydol może nasilać działanie neurotoksyczne węglanu litu. W rzadkich przypadkach po zastosowaniu poduktów zawierających lit i haloperydolu odnotowano zespół objawów przypominających encefalopatię. Nie ustalono, czy były to przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego, czy skutek toksycznego działania litu. Objawy zespołu przypominającego encefalopatię to: splątanie, dezorientacja, ból głowy, zaburzenia równowagi i senność. Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego zastosowania haloperydolu i litu, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę haloperydolu, natomiast stężenie litu monitorować i utrzymywać poniżej 1 mmol/l. Jeśli wystąpią objawy zespołu przypominającego encefalopatię, należy natychmiast zaprzestać stosowania tych leków.

- Haloperydol może zmniejszać działanie lewodopy lub innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona. Z tego powodu leki stosowane w parkinsonizmie powinny być wdrożone po odstawieniu haloperydolu.

Haloperydol hamuje eliminację trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Należy zwiększyć dawkowanie leków przeciwdrgawkowych, biorąc pod uwagę obniżony próg drgawkowy.

Fluoksetyna, buspiron i chinidyna zwiększają stężenie haloperydolu w osoczu. W przypadku stosowania tych leków z haloperydolem zaleca się monitorowanie jego stężenia w osoczu i ewentualne zmniejszenie dawki, jeżeli zachodzi taka konieczność. Inhibitory cytochromu P450, zwłaszcza CYP2D6, mogą zwiększać stężenie haloperydolu.

Jednoczesne stosowanie haloperydolu i leków, które powodują wydłużenie odstępu QT może spowodować dalsze wydłużenie odstępu QT – nie zaleca się stosowania tego typu leczenia skojarzonego. Stosowanie haloperydolu i leków, które mogą wywołać zaburzenia elektrolitowe, może powodować zwiększenie ryzyka zaburzeń komorowych serca (patrz punkt 4.4).

Karbamazepina, fenobarbital i ryfampicyna zmniejszają stężenie haloperydolu w osoczu. W takim przypadku dawka haloperydolu powinna być zwiększona, biorąc pod uwagę stan pacjenta. Po zaprzestaniu stosowania leczenia skojarzonego z użyciem tych leków, może być konieczne ponowne dostosowanie dawek haloperydolu do stanu pacjenta.

Odnotowano działanie antagonistyczne haloperydolu wobec fenindionu (syntetyczna pochodna indandionu działająca przeciwzakrzepowo).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania haloperydolu w okresie ciąży nie zostało określone. Odnotowano przypadki uszkodzenia płodów u niektórych, ale nie u wszystkich gatunków zwierząt poddanych badaniom. Przypadki te wiązano ze stosowaniem haloperydolu, aczkolwiek nie zostało to dokładnie wyjaśnione.
Haloperydol może być stosowany w okresie ciąży jedynie, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Jeśli lekarz zdecyduje o zastosowaniu haloperydolu, dawki leku powinny być możliwie najmniejsze, a czas trwania leczenia możliwie najkrótszy.
Haloperydol przenika do mleka kobiecego. Odnotowywano pojedyncze przypadki objawów pozapiramidowych u dzieci karmionych piersią, których matki przyjmowały haloperydol. Lekarz powinien rozważyć zastosowanie leku u kobiety karmiącej piersią, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka.
Produkt leczniczy Haloperidol Unia zawiera etanol (patrz punkt 4.4).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Haloperidol Unia może ograniczać sprawność psychofizyczną. W czasie jego stosowania pacjent powinien unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn ze względu na możliwość wystąpienia nadmiernego uspokojenia i zaburzenia czujności, szczególnie w początkowym okresie stosowania leku w dużych dawkach. Działania te mogą być nasilone przez etanol i inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane zestawione są według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000).

W trakcie stosowania haloperydolu mogą występować następujące działania niepożądane.

Zaburzenia układu nerwowego:
Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe charakteryzujące się wzmożeniem napięcia mięśni, nadmiernym wydzielaniem śliny, spowolnieniem ruchów, drżeniem, maskowatością twarzy, akatyzją, dystoniami, napadami przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonią krtani. Nie zaleca się rutynowego przepisywania leków stosowanych w parkinsonizmie.

U pacjentów przyjmujących haloperydol długotrwale mogą wystąpić dyskinezy późne, zwłaszcza po zaprzestaniu stosowania leku neuroleptycznego. Może wystąpić ostry zespół dyskinetyczny. Polega on na szybkich, mimowolnych skurczach różnych grup mięśniowych. Obserwuje się zaciskanie oczu, napady przymusowego patrzenia, mimowolne ruchy żuchwy, wysuwanie języka, zaburzenia mowy, połykania, nawet trudności w oddychaniu. Jeśli wystąpią powyższe objawy, leczenie należy natychmiast przerwać. Wystąpienie tych działań niepożądanych jest ściśle związane z czasem trwania leczenia oraz zastosowaną dawką dobową – dlatego zaleca się stosowanie haloperydolu w minimalnej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres, chyba że zachodzi konieczność długotrwałego stosowania tego leku w leczeniu schizofrenii.

Stwierdzono, że mimowolne ruchy języka mogą być wczesnym objawem dyskinez późnych. Odstawienie produktu leczniczego w momencie zaobserwowania tego działania niepożądanego pozwala uniknąć rozwinięcia się pełnych objawów dyskinez późnych.

Może dojść do rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego. Charakteryzuje się on jednoczesnym występowaniem objawów neurologicznych (zahamowanie ruchowe, zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych wraz z drżeniami i ruchami mimowolnymi, akatyzje), wysokiej temperatury ciała pochodzenia ośrodkowego, dysfunkcji układu autonomicznego (bladość, wzmożone pocenie się, ślinotok, tachykardia, przyspieszenie oddechu, wahania ciśnienia tętniczego), zaburzeniami świadomości, śpiączką oraz zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Jeśli wystąpi opisywany zespół należy przerwać podawanie leku i wdrożyć leczenie objawowe (uzupełnianie płynów, elektrolitów, przeciwdziałanie wysokiej temperaturze ciała).

Haloperydol, stosowany nawet w małych dawkach u pacjentów wrażliwych na lek (szczególnie bez psychoz), może wywołać subiektywne odczucia – otępienie i spowolnienie, ból i zawroty głowy lub reakcje paradoksalne (pobudzenie lub bezsenność).

Rzadko: bezsenność, niepokój, pobudzenie, senność, sedacja, depresja, bóle głowy, zawroty głowy, splątanie, napady padaczkowe, zaostrzenie objawów psychotycznych.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, utrata apetytu, zaparcia, niestrawność.

Zaburzenia endokrynologiczne: hiperprolaktynemia, mlekotok, zaburzenia cyklu miesiączkowego (skąpe miesiączkowanie, brak miesiączki), ginekomastia, zaburzenia erekcji i ejakulacji, hipoglikemia, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia układu krążenia: obniżenie ciśnienia tętniczego (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku), tachykardia, rzadko podwyższenie ciśnienia tętniczego. Rzadko mogą wystąpić: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, arytmia komorowa (w tym migotanie komór i komorowa tachykardia). Wystąpiły także przypadki nagłych niewyjaśnionych zgonów. Działania te mogą być częstsze po zastosowaniu dużych dawek haloperydolu, po podaniu dożylnym i u predysponowanych pacjentów.

Zaburzenia autonomicznego układu nerwowego: suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, zamazane widzenie, zatrzymanie moczu, nadmierne wydzielanie potu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko obrzęk, wysypki skórne (w tym pokrzywka), rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry. W bardzo rzadkich przypadkach nadwrażliwość skóry na światło.

Inne działania niepożądane: rzadko odnotowywano żółtaczkę, cholestatyczne zapalenie wątroby, przemijające zaburzenia czynności wątroby przebiegające bez żółtaczki, priapizm, zmiany masy ciała. Może wystąpić wysoka temperatura ciała związana z rozwojem złośliwego zespołu neuroleptycznego. Odnotowywano również obniżenie temperatury ciała.

W bardzo rzadkich przypadkach: nieprawidłowy skład krwi, w tym agranulocytoza, trombocytopenia i przemijająca leukopenia, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania produktu leczniczego Haloperidol Unia przypominają nasilone działania farmakologiczne. Wystąpić mogą ciężkie objawy pozapiramidowe, niedociśnienie tętnicze oraz stan zobojętnienia psychicznego przechodzący w sen. Należy wziąć pod uwagę

ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu prawdopodobnie związanego z wydłużeniem odstępu QT. U pacjenta może wystąpić śpiączka z depresją oddechową oraz niedociśnieniem o ciężkim przebiegu, które mogą przekształcić się w stan przypominający wstrząs. Paradoksalnie nadciśnienie tętnicze może wystąpić częściej niż niedociśnienie tętnicze. Mogą wystąpić drgawki.

Leczenie
Specyficzna odtrutka na haloperydol nie istnieje. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i w razie konieczności zastosować mechaniczną wentylację. Ze względu na pojedyncze doniesienia dotyczące możliwości wystąpienia zaburzeń rytmu serca, zaleca się monitorowanie czynności serca za pomocą elektrokardiografu (EKG). Niedociśnienie tętnicze i zapaść krążeniową należy leczyć przede wszystkim podaniem płynów oraz zastosować inne właściwe środki zaradcze. Nie należy stosować epinefryny. Zaleca się obserwację pacjenta przez minimum 24 godziny, pomiary temperatury ciała oraz zapewnienie odpowiedniej ilości płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, pochodne butyrofenonu, kod ATC: N 05 AD 01

Haloperidol Unia jest preparatem neuroleptycznym, zawiera substancję czynną należącą do grupy pochodnych butyrofenonu. Wykazuje silne działanie przeciwpsychotyczne oraz uspokajające. Zmniejsza niepokój, agresję, pobudzenie psychoruchowe, skłonność do omamów i urojeń.
Dokładny mechanizm działania haloperydolu nie jest znany. Haloperydol jest silnym antagonistą ośrodkowych i obwodowych receptorów dopaminergicznych.
Wykazuje właściwości antycholinergiczne, wiąże się również z receptorami opioidowymi.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Haloperydol dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Największe stężenie we krwi występuje po 3 do 6 godzinach od podania doustnego. W około 92% wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania wynosi od 12 do 37 godzin.
Haloperydol wydala się w około 40% z moczem i 15% z kałem, po wcześniejszym wydzieleniu z żółcią do przewodu pokarmowego.
Haloperydol przenika przez barierę krew-mózg. Wydzielany jest do mleka kobiet karmiących piersią.
Najważniejszą przemianą w wątrobie jest oksydatywna dealkilacja. Powstały metabolit ulega sprzężeniu z glicyną.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych danych niż zamieszczone w poprzednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

etanol 96% (v/v), kwas mlekowy, woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Substancja czynna wytrąca się po zmieszaniu z kawą, herbatą lub roztworami cytrynianu litu.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego o pojemności 10 ml z polietylenowym kroplomierzem i polietylenową zakrętką (w miejscu stykania się z produktem leczniczym), umieszczona w tekturowym pudełku.
Butelka ze szkła oranżowego o pojemności 100 ml z polietylenową zakrętką, umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne „UNIA" Spółdzielnia Pracy
ul. Chłodna 56/60
00-872 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2394

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.04.1987 r.; 16.06.1999 r.; 09.08.2004 r.; 06.06.2005 r.; 21.05.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTARYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO