

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serenase depot 50 mg/ml injektioneste, liuos
Serenase depot 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 mg/ml injektiooliuos:

1 ml injektiooliuosta sisältää 70,52 mg haloperidolidekanoaattia, mikä vastaa 50 mg:aa haloperidoliemästä.

100 mg/ml injektiooliuos:

1 ml injektiooliuosta sisältää 141,04 mg haloperidolidekanoaattia, mikä vastaa 100 mg:aa haloperidoliemästä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

50 mg/ml ja 100 mg/ml injektiooliuos:

1 ml injektiooliuosta sisältää 15 mg bentsyylialkoholia ja enintään 1 ml:n seesamiöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Hieman kellanruskea, hieman viskoosinen injektiooliuos, jossa ei ole näkyviä vierashiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Serenase depot on tarkoitettu skitsofrenian ja skitsoaffektiivisen häiriön ylläpitohoitoon aikuispotilaille, joiden tila on vakautettu suun kautta otettavalla haloperidolilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa ja annos titrata tiiviissä kliinisessä seurannassa.

Annostus

Yksilöllinen annos riippuu oireiden vaikeusasteesta sekä senhetkisestä suun kautta otettavasta haloperidoliannoksesta. Potilaan on käytettävä aina pienintä tehokasta annosta.

Haloperidolidekanoaattihoidon aloitusannos perustuu suun kautta otettavan haloperidolin vuorokausiannokseen, joten muista psykoosilääkkeistä siirtymiseen ei voida antaa tarkkoja ohjeita (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1. Haloperidolidekanoaatin annossuositukset vähintään 18-vuotiaille aikuisille

<p>Siirryttäessä suun kautta otettavasta haloperidolista</p> <ul style="list-style-type: none">• Suositeltu haloperidolidekanoaattiannos on 10–15-kertainen aiempaan suun kautta otettuun haloperidolin vuorokausiannokseen nähden.• Tämän muunto-ohjeen perusteella useimpien potilaiden haloperidolidekanoaattiannos on 25–150 mg.
<p>Hoidon jatkaminen</p> <ul style="list-style-type: none">• Haloperidolidekanoaattiannosta suositellaan säätämään enintään 50 mg:lla 4 viikon välein (potilaan yksilöllisen vasteen mukaan), kunnes saavutetaan optimaalinen hoitovaikutus.• Tehokkain annos on oletettavasti 50–200 mg.• Jos harkitaan annoksia yli 200 mg 4 viikon välein, hyödyt ja riskit suositellaan arvioimaan yksilöllisesti.• Maksimiannosta 300 mg 4 viikon välein ei saa ylittää, koska turvahuolet ovat hoidon kliinisiä hyötyjä suuremmat.
<p>Antoväli</p> <ul style="list-style-type: none">• Injektioiden väli on tavallisesti 4 viikkoa.• Antoväliä saattaa olla tarpeen säätää (potilaan yksilöllisen vasteen mukaan).
<p>Lisälääkitys haloperidolin dekanoaattisuolattomalla lääke muodolla</p> <ul style="list-style-type: none">• Lisälääkitystä haloperidolin dekanoaattisuolattomalla lääke muodolla voidaan harkita Serenase depot -hoitoon siirtymisen aikana, annoksen säätämisen yhteydessä tai psykoottisten oireiden pahenemisjaksojen aikana (potilaan yksilöllisen vasteen mukaan).• Kummankin haloperidolimuodon yhdistetty kokonaisannos ei saa ylittää suun kautta otettavan haloperidolin vastaavaa maksimiannosta 20 mg/vrk.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Taulukko 2. Haloperidolidekanoaatin annossuositukset iäkkäille potilaille

Siirryttäessä suun kautta otettavasta haloperidolista <ul style="list-style-type: none">• Haloperidolidekanoaattihoitoon suositellaan pientä 12,5–25 mg:n annosta.
Hoidon jatkaminen <ul style="list-style-type: none">• Haloperidolidekanoaattiannoksen säätämistä suositellaan vain, jos se on välttämätöntä (potilaan yksilöllisen vasteen mukaan), kunnes saavutetaan optimaalinen hoitovaikutus.• Tehokkain annos on oletettavasti 25–75 mg.• Annosta 75 mg 4 viikon välein suurempia annoksia voidaan harkita vain, jos potilas on sietänyt suurempia annoksia, ja vasta sen jälkeen, kun potilaan hyöty-riskiprofiili on arvioitu yksilöllisesti uudelleen.
Antoväli <ul style="list-style-type: none">• Injektioiden väli on tavallisesti 4 viikkoa.• Antoväliä saattaa olla tarpeen säätää (potilaan yksilöllisen vasteen mukaan).
Lisälääkitys haloperidolin dekanooattisuolattomalla lääke muodolla <ul style="list-style-type: none">• Lisälääkitystä haloperidolin dekanooattisuolattomalla lääke muodolla voidaan harkita Serenase depot -hoitoon siirtymisen aikana, annoksen säätämisen yhteydessä tai psykoottisten oireiden pahenemisjaksojen aikana (potilaan yksilöllisen vasteen mukaan).• Kummankin haloperidolimuodon yhdistetty kokonaisannos ei saa ylittää suun kautta otettavan haloperidolin vastaavaa maksimiannosta 5 mg/vrk tai suun kautta otettavalla haloperidolilla pitkäaikaishoitoa saaneen potilaan aiemmin suun kautta ottamaa haloperidoliannosta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta haloperidolin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annosmuutoksia ei suositella, mutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat saattavat tarvita tavanomaista pienemmän aloitusannoksen, jota suurennetaan pienemmin lisäyksin ja pidemmin väliajoin kuin potilailla, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta haloperidolin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Haloperidoli metaboloituu voimakkaasti maksassa, joten aloitusannos suositellaan puolittamaan ja säätämään annosta pienemmin lisäyksin ja pidemmin väliajoin kuin potilailla, joilla ei ole maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Serenase depot -injektio liuoksen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Serenase depot on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen eikä sitä saa antaa laskimoon. Se annetaan injektiona syvälle pakaralihakseen. Injektiot suositellaan antamaan vuorotellen kumpaankin pakaralihakseen. Injektiotilavuudet yli 3 ml ovat potilaalle epämiellyttäviä, joten näin suuria tilavuuksia ei suositella. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Serenase depot -injektio liuoksen käsittelyyn.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- koomatila
- keskushermostolama
- Parkinsonin tauti.
- Lewyn kappale -dementia.
- etenevä supranukleaarinen halvaus
- tiedossa oleva QTc-ajan pidentyminen tai synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä
- äskettäinen akuutti sydäninfarkti
- kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta
- aiemmat kammiooperäiset rytmihäiriöt tai kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes)
- korjaamaton hypokalemia
- samanaikainen hoito QT-aikaa pidentävillä lääkevalmisteilla (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus

Psykoosilääkkeitä, haloperidolia mukaan lukien, käytävillä psykiatrisilla potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina äkkikuolemia (ks. kohta 4.8).

Psykoosilääkkeitä dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon saaneilla iäkkäillä potilailla on tavallista suurempi kuolemanriski. Pääasiassa atyyppisiä psykoosilääkkeitä saaneilla potilailla tehtyjen seitsemäntoista lumekontrolloidun tutkimuksen (yleisin kesto 10 viikkoa) analyyseistä ilmeni, että vaikuttavaa ainetta saaneiden potilaiden kuolemanriski oli 1,6–1,7-kertainen lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tyypillisen 10 viikkoa kestäneen kontrolloidun tutkimuksen aikana psykoosilääkkeillä hoitoa saaneiden potilaiden kuolleisuus oli noin 4,5 % verrattuna noin 2,6 %:iin lumelääkeryhmässä. Vaikka kuolemansyy vaihtelikin, suurin osa kuolemista näytti olevan luonteeltaan kardiovaskulaarisia (esim. sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema) tai infektioihin liittyviä (esim. keuhkokuume). Havainnointitutkimukset viittaavat siihen, että iäkkäiden potilaiden haloperidolihoitoon liittyy myös kuolleisuuden lisääntymistä. Tällainen yhteys saattaa olla haloperidolilla voimakkaampi kuin atyyppisillä psykoosilääkkeillä, se on suurimmillaan ensimmäiset 30 päivää hoidon aloittamisen jälkeen ja säilyy vähintään 6 kuukauden ajan. Sitä ei ole vielä selvitetty, missä määrin tämä liittyy lääkevalmisteeseen tai toisaalta potilaan ominaisuuksiin liittyviin sekoittaviin tekijöihin.

Serenase depot -injektioneste ei ole tarkoitettu dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Haloperidolin käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemien lisäksi QTc-ajan pitenemistä ja/tai kammiooperäisiä rytmihäiriöitä (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Näiden tapahtumien riski vaikuttaa lisääntyvän, jos käytetään suuria annoksia, jos pitoisuus plasmassa on suuri, jos potilaalla on tähän alttius tai jos valmiste annetaan parenteraalisesti, etenkin laskimoon.

Serenase depot -injektionestettä ei saa antaa laskimoon.

Hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen, jos potilaalla on bradykardiaa, sydänsairaus, potilaan suvussa on aiemmin todettu QTc-ajan pidentymistä tai jos potilas on käyttänyt runsaasti alkoholia. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos pitoisuus plasmassa voi olla suuri (ks. kohta 4.4, hitaat CYP2D6-metaboloijat).

Ennen hoidon aloittamista suositellaan rekisteröimään EKG. Hoidon aikana on arvioitava kaikkien potilaiden EKG-seurannan tarve QTc-ajan pidentymisen ja kammiooperäisten rytmihäiriöiden

havaitsemiseksi. Jos QTc-aika pidentyy hoidon aikana, annosta suositellaan pienentämään. Jos QTc on yli 500 ms, haloperidolihoito on lopetettava.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt, kuten hypokalemia ja hypomagnesemia, lisäävät kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä, joten ne on korjattava ennen kuin haloperidolihoito aloitetaan. Elektrolyyttien seuranta suositellaan siksi ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Takykardiaa ja hypotensiota (mukaan lukien ortostaattista hypotensiota) on myös raportoitu (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on ilmeistä hypotensiota tai ortostaattista hypotensiota, haloperidolin annossa suositellaan varovaisuutta.

Aivoverenkiertoon liittyvät tapahtumat

Dementiapotilailla tehdyissä satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä aivoverenkierron haittatapahtumien riski lisääntyi noin kolminkertaiseksi. Havainnointitutkimuksissa verrattiin aivohalvauksen esiintyvyyttä psykoosilääkkeille altistuneilla iäkkäillä potilailla aivohalvauksen esiintyvyyteen potilailla, jotka eivät olleet altistuneet tällaisille lääkevalmisteille. Psykoosilääkkeille altistuneilla potilailla aivohalvausten todettiin lisääntyneen. Esiintyvyyden lisääntyminen saattaa olla suurempaa kaikkien butyrofenonien, haloperidoli mukaan lukien, käytössä. Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Riskin lisääntymistä muissa potilasryhmissä ei voida sulkea pois. Serenase depot -injektioliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Haloperidoliin on liittynyt malignia neuroleptioireyhtymää. Se on harvinainen idiosynkraattinen tila, jolle on tyypillistä hypertermia, yleistynyt lihasjäykkyys, autonominen instabiliteetti, tajunnan vaihtelut ja suurentuneet seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuudet. Tämän oireyhtymän varhaisoire on usein hypertermia. Hoito psykoosilääkkeillä on lopetettava heti, ja tarkoituksenmukainen elintoimintoja tukeva hoito sekä potilaan tilan huolellinen valvonta on aloitettava.

Tardiivi dyskinesia

Tardiivia dyskinesiaa saattaa esiintyä joillakin pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla tai lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Oireyhtymälle on tyypillistä lähinnä kielen, kasvojen, suun tai leukojen rytmiset pakkoliikkeet. Joissakin tapauksissa oireet saattavat jäädä pysyviksi. Oireyhtymä saattaa jäädä piileväksi, kun hoito aloitetaan uudelleen, annosta suurennetaan tai siirrytään toisen psykoosilääkkeen käyttöön. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös Serenase depot -injektionesteen käytön lopettamista on harkittava.

Ekstrapyramidaalioireet

Ekstrapyramidaalioireita (esim. vapinaa, jäykkyyttä, voimakasta syljeneritystä, bradykinesiaa, akatisiaa, akuuttia dystoniaa) saattaa esiintyä. Haloperidolin käyttöön on liittynyt akatisian kehittymistä. Akatisialle tyypillistä on subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava rauhattomuus ja liikkumisen tarve, johon liittyy usein kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan. Tällaista esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

Haloperidolihoitoon ensimmäisinä päivinä voi esiintyä akuuttia dystoniaa, mutta sen ilmaantumista on raportoitu myös myöhemmin sekä annoksen suurentamisen jälkeen. Dystonia oireita voivat olla mm. tortikollis, kasvojen väntely, leukalukko, kielen ulostyöntäminen ja silmien poikkeavat liikkeet, okulogyriininen kriisi mukaan lukien, näihin kuitenkin rajoittumatta. Tällaisten reaktioiden riski on suurempi miehillä ja nuoremmilla ikäryhmillä. Akuutti dystonia saattaa edellyttää lääkevalmisteen käytön lopettamista.

Ekstrapyramidaalioireiden hoitoon voidaan tarpeen mukaan määrätä antikolinergisia parkinsonismilääkkeitä, mutta niiden määräämistä rutiinomaisesti ennaltaehkäisevänä hoitona ei suositella. Jos samanaikainen parkinsonismilääkitys on tarpeen, lääkitystä voi olla syytä jatkaa Serenase depot -hoidon lopettamisen jälkeenkin ekstrapyramidaalioireiden ilmaantumisen tai pahenemisen estämiseksi, jos parkinsonismilääkkeen erittyminen on nopeampaa kuin haloperidolin. Silmänpaineen kohoamisen mahdollisuus on syytä muistaa, jos antikolinergisia lääkkeitä, parkinsonismilääkkeet mukaan lukien, annetaan samanaikaisesti Serenase depot -injektioliuoksen kanssa.

Epileptiset kohtaukset/kouristukset

Haloperidolin laukaisemia epileptisiä kohtauksia on raportoitu. Haloperidolihoitossa kehoitetaan varovaisuuteen, jos potilaalla on epilepsia tai epileptisille kohtauksille altistava sairaus (esim. alkoholivieroitus tai aivovaurio).

Maksa ja sappi

Haloperidoli metaboloituu maksassa, joten maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta kehoitetaan muuttamaan ja hoidossa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Yksittäisiä useimmiten kolestaattisia maksan toiminnan poikkeavuuksia tai hepatiittitapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Umpieritysjärjestelmä

Tyroksiini saattaa lisätä haloperidolin toksisuutta. Hypertyreoosipotilaiden psykoosilääkehoidossa on noudatettava varovaisuutta ja siihen on aina liitettävä lääkehoito, jolla kilpirauhasen toiminta normalisoituu.

Psykoosilääkkeiden hormonaalisiin vaikutuksiin kuuluu hyperprolaktinemia, josta saattaa aiheutua galaktorreaa, gynekomastiaa sekä oligo- tai amenorreaa (ks. kohta 4.8). Kudosviljelmillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prolaktiini saattaa stimuloida ihmisen rintasyöpäsolujen kasvua. Kliinisissä ja epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että psykoosilääkkeiden käyttö olisi selvästi yhteydessä ihmisen rintasyöpiin, mutta potilaan hoidossa suositellaan varovaisuutta, jos asialla on merkitystä potilaan aiempien sairauksien suhteen. Serenase depot -injektioliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on ennestään hyperprolaktinemia tai jos potilaalla on mahdollisesti prolaktiiniiriippuvaisia kasvaimia (ks. kohta 5.3).

Haloperidolin käytössä on raportoitu hypoglykemiaa ja antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH) (ks. kohta 4.8).

Laskimoveritulppa

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimoveritulpan riskitekijöitä, joten kaikki mahdolliset laskimoveritulpan riskitekijät on tunnistettava ennen Serenase depot -hoidon aloittamista ja hoidon aikana, ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Hoidon aloitus

Jos potilaalle harkitaan Serenase depot -hoitoa, hoito on aloitettava suun kautta otettavalla haloperidolilla, jotta odottamattoman yliherkkyyden mahdollisuus haloperidolille vähenee.

Masennuspotilaat

Jos potilaan hallitseva oire on masennus, Serenase depot -hoitoa ei suositella käytettäväksi yksinään. Potilailla, joiden sairauteen liittyy sekä masennusta että psykooseja, hoitoon voidaan yhdistää masennuslääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Hitaat CYP2D6-metaboloijat

Serenase depot -valmisteen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaan tiedetään olevan hidas sytokromi P450 (CYP) 2D6 -metaboloija ja jos potilas käyttää samaan aikaan jotakin CYP3A4:n estäjää.

Serenase depot -injektioliuoksen apuaineet

Serenase depot sisältää bentsyylialkoholia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Serenase depot -valmisteen käytössä munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tai raskaana olevien tai imettävien potilaiden hoitoon on oltava varovainen, koska siihen liittyy lääkkeen elimistöön kertymisen ja toksisuuden (metabolinen asidoosi) riski.

Serenase depot -valmiste sisältää seesamiöljyä, joka saattaa aiheuttaa harvinaisena haittavaikutuksena vakavia allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Serenase depot on vasta-aiheista yhdistelmänä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa (ks. kohta 4.3). Esimerkkejä ovat

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (esim. disopyramidi, kinidiini)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, dofetilidi, dronedaroni, ibutilidi, sotaloli)
- tietyt masennuslääkkeet (esim. sitalopraami, essitalopraami)
- tietyt antibiootit (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini, telitromysiini)
- muut psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinijohdokset, sertindoli, pimotsidi, tsiprasidoni)
- tietyt sienilääkkeet (esim. pentamidiini)
- tietyt malarialääkkeet (esim. halofantriini)
- tietyt maha-suolikanavan lääkkeet (esim. dolasetroni)
- tietyt syöpälääkkeet (esim. toremifeeni, vandetanibi)
- tietyt muut lääkevalmisteet (esim. bepridiili, metadoni).

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Serenase depot -valmistetta yhdistelmänä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan elektrolyytitasapainon häiriötä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat suurentaa haloperidolipitoisuuksia plasmassa

Haloperidoli metaboloituu useiden reittien kautta (ks. kohta 5.2). Tärkeimmät reitit ovat glukuronidaatio ja ketonin pelkistyminen. Metaboliaan osallistuu myös sytokromi P450 -entsyymijärjestelmä, etenkin CYP3A4 ja vähemmässä määrin CYP2D6. Toisesta lääkevalmisteesta aiheutuva näiden metaboliareittien estyminen tai CYP2D6-entsyymin aktiivisuuden väheneminen saattaa suurentaa haloperidolipitoisuuksia. CYP3A4-entsyymin eston ja CYP2D6-entsyymin vähentyneen aktiivisuuden vaikutus saattaa olla additiivinen (ks. kohta 5.2). Suppean ja osittain ristiriitaisen tiedon perusteella CYP3A4:n ja/tai CYP2D6:n estäjän samanaikainen käyttö saattaa suurentaa haloperidolin pitoisuutta plasmassa 20–40 %, mutta joissakin tapauksissa pitoisuuksien on raportoitu suurentuneen 100 %:iin saakka. Esimerkkejä lääkevalmisteista, jotka saattavat suurentaa haloperidolipitoisuutta plasmassa (kliinisen kokemuksen tai lääkkeiden yhteisvaikutusmekanismin perusteella), ovat:

- CYP3A4:n estäjät – alpratsolaami, fluvoksamiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, posakonatsoli, sakinaviiri, verapamiili, vorikonatsoli
- CYP2D6:n estäjät – bupropioni, klooripromatsiini, duloksetiini, paroksetiini, prometatsiini, sertraliini, venlafaksiini
- sekä CYP3A4:n että CYP2D6:n estäjät: fluoksetiini, ritonaviiri
- mekanismi epäselvä – buspironi.

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

Plasman suurentunut haloperidolipitoisuus saattaa lisätä haittavaikutusten riskiä, QTc-ajan pitenemisen riski mukaan lukien (ks. kohta 4.4). QTc-ajan on havaittu pidentyneen, kun haloperidolia on annettu yhdistelmänä metabolian estäjien ketokonatsolin (400 mg/vrk) ja paroksetiinin (20 mg/vrk) kanssa.

Jos potilas käyttää haloperidolia samanaikaisesti tällaisten lääkevalmisteiden kanssa, häntä suositellaan seuraamaan haloperidolin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitkittymisen oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja Serenase depot -annosta suositellaan pienentämään siten kuin katsotaan tarpeelliseksi.

Lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää haloperidolipitoisuuksia plasmassa

Haloperidolin samanaikainen käyttö CYP3A4-entsyymien voimakkaiden indusorien kanssa saattaa pienentää plasman haloperidolipitoisuutta vähitellen siinä määrin, että hoidon teho saattaa heikentyä. Esimerkkejä ovat:

- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

Entsyymi-induktio voidaan havaita muutaman hoitopäivän jälkeen. Entsyymi-induktio on yleensä suurimmillaan noin 2 viikon kuluttua ja se voi jatkua vielä yhtä pitkään lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Yhdistelmäkäytössä CYP3A4:n indusorien kanssa suositellaan, että potilasta seurataan ja Serenase depot -annosta suurennetaan siten kuin katsotaan tarpeelliseksi. Kun CYP3A4:n indusorien käyttö lopetetaan, haloperidolipitoisuus saattaa suurentua vähitellen, joten Serenase depot -annosta saattaa olla tarpeen pienentää.

Natriumvalproaatin tiedetään estävän glukuronidaatiota, mutta se ei vaikuta haloperidolipitoisuuksiin plasmassa.

Haloperidolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Haloperidoli voi voimistaa alkoholin tai keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden, kuten unilääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden ja voimakkaiden kipulääkkeiden, keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Myös yhdistelmäkäytössä metyyliidopan kanssa keskushermostovaikutusten on raportoitu voimistuneen.

Haloperidoli saattaa antagonisoida adrenaliinin ja muiden sympatomimeettisten lääkevalmisteiden (esim. stimulanttien, kuten amfetamiinien) vaikutusta ja kumota adrenergisten salpaajien, kuten guanetidiinin, verenpainetta alentavat vaikutukset.

Haloperidoli saattaa antagonisoida levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutusta.

Haloperidoli on CYP2D6:n estäjä. Haloperidoli estää trisyklisten masennuslääkkeiden (esim. imipramiinin, desipramiinin) metaboliaa ja suurentaa siten näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.

Muun tyyppiset yhteisvaikutukset

Litiumin ja haloperidolin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu harvoin seuraavia oireita: enkefalopatia, ekstrapyramidaalioireet, tardiivi dyskinesia, maligni neuroleptioireyhtymä, akuutti aivo-oireyhtymä ja kooma. Valtaosa näistä oireista oli korjautuvia. On jäänyt epäselväksi, onko kyseessä erillinen kliininen tila.

Serenase depot -valmistetta ja litiumia samanaikaisesti käyttävän potilaan lääkitys on lopetettava välittömästi, jos hän saa tämän tyyppisiä oireita.

Haloperidolin on raportoitu estävän fenindionin antikoagulanttivaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (yli 400 raskaudesta) haloperidolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Sikiöaikaisen haloperidolialtistuksen jälkeisistä syntymävioista on kuitenkin yksittäisiä tapauselostuksia, jotka koskevat valmisteen käyttöä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Serenase depot -injektioliuoksen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Psykoosilääkkeille (haloperidoli mukaan lukien) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Agitaatiota, hypertoniaa, hypotoniaa, vapinaa, uneliaisuutta, hengitysvaikeutta tai syömishäiriötä on raportoitu. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Haloperidoli erittyy rintamaitoon. Haloperidolihoitoa saaneiden äitien rintaruokittujen vastasyntyneiden plasmassa ja virtsassa on havaittu pieniä määriä haloperidolia. Haloperidolin vaikutuksista rintaruokittuihin imeväisiin ei ole riittävästi tietoja. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Serenase depot -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Haloperidoli suurentaa prolaktiinipitoisuutta. Hyperprolaktinemia saattaa vaimentaa gonadotropiinin vapauttajahormonin (GnRH) erittymistä hypotalamuksesta, jolloin gonadotropiinin erittyminen aivolisäkkeestä vähenee. Tämä saattaa estää lisääntymistoimintoja heikentämällä steroidogeneesiä sekä mies- että naispotilaiden sukupuolirauhasissa (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Serenase depot -injektioliuoksella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Etenkin suurilla annoksilla ja hoidon alussa saattaa esiintyä jonkinasteista sedaatiota tai vireystilan heikentymistä. Alkoholilla saattaa tällaisia vaikutuksia. On suositeltavaa kehottaa potilaita olemaan ajamatta mitään ajoneuvoa ja käyttämättä koneita hoidon aikana, kunnes heidän herkkyytensä on tiedossa.

4.8 Haittavaikutukset

Haloperidolidekanoaatin turvallisuutta arvioitiin kolmessa vertailututkimuksessa (yhdessä tutkimuksessa haloperidolidekanoaattia verrattiin flufenatsiiniin, ja kahdessa tutkimuksessa

haloperidolidekanoaattia verrattiin suun kautta otettavaan haloperidoliin), yhdeksässä avoimessa tutkimuksessa ja yhdessä annosvastetutkimuksessa, joihin osallistui 410 potilasta.

Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ekstrapyramidaalioireet (14 %), vapina (8 %), parkinsonismi (7 %), lihasjäykkyys (6 %) ja uneliaisuus (5 %).

Lisäksi haloperidolin turvallisuutta arvioitiin kolmessa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 284 haloperidolihoitoa saanutta potilasta, ja 16 kaksoissokkoutetussa aktiivisella vertailuvalmisteella toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1295 haloperidolihoitoa saanutta potilasta.

Taulukossa 3 luetellaan haittavaikutukset seuraavasti:

- haloperidolidekanoaatilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolilla (dekanoaattisuolaton muoto) ja sen aktiivisella osalla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolidekanoaatin ja haloperidolin markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat (tai arvio perustuu) haloperidolidekanoaatilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin tai epidemiologisiin tutkimuksiin, ja ne on luokiteltu seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän mukaan ja kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos					Pansytopenia Agranulosytoosi Trombositopenia Leukopenia Neutropenia
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio Yliherkkyys
Umpieritys					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) Hyperprolaktinemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hypoglykemia

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt		Masennus Unettomuus			Psykoottiset häiriöt Agitaatio Sekavuustila Sukupuolinen haluttomuus Sukupuolivietin heikkeneminen Levottomuus
Hermosto	Ekstra-pyramidaali-häiriö	Akatisia Parkinsonismi Kasvojen ilmeettömyys Vapina Uneliaisuus Sedaatio	Akinesia Dyskinesia Dystonia Hammasratas-ilmiö Hypertonia Päänsärky		Maligni neurolepti-oireyhtymä Tardivi dyskinesia Kouristukset Bradykinesia Hyperkinesia Hypokinesia Heitehuimaus Tahdosta riippumattomat lihassupistukset Motorinen toimintahäiriö Silmävärve
Silmät			Okulogyyrinen kriisi Näön sumeneminen Näköhäiriö		
Sydän			Takykardia		Kammiovärinä Kääntyvien kärkien takykardia Kammiotakykardia Sydämen lisälyönnit
Verisuonisto					Hypotensio Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					Kurkunpään turvotus Bronkospasmi Kurkunpään kouristus Hengenahdistus
Ruoansulatus-elimistö		Ummetus Suun kuivuminen Syljen liikaeritys			Oksentelu Pahoinvointi
Maksa ja sappi					Akuutti maksan vajaatoiminta Hepatiitti Kolestaasi Ikterus Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος					Angioedeema Kesivä ihotulehdus Leukosytoklastinen vaskuliitti Valoyliherkkyysreaktio Nokkosihottuma Kutina Ihottuma Liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäsjäykkyys			Rabdomyolyyysi Tortikollis Leukalukko Lihaskouristukset Lihasnäkökykset Luurankoli hasten kankeus
Munuaiset ja virtsatiet					Virtsaumpi
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6).
Sukupuolielimet ja rinnat		Sukupuolitoimintojen häiriöt			Priapismi Amenorrea Galaktorrea Dysmenorrhea Menorragia Erektiohäiriö Gynekomastia Kuukautishäiriö Rintarauhaskipu Epämukavat tuntemukset rinnoissa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektio- kohdan reaktiot			Äkkikuolema Kasvojen turvotus Turvotus Hypertermia Hypotermia Kävelyhäiriöt Injektio- kohdan absessi
Tutkimukset		Painon nousu			EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen Painon lasku

Haloperidolin käytön yhteydessä on raportoitu sydänsähkökäyrässä todettavaa QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammiövärinä, kammiotakykardiaa), kääntyvien kärkien takykardiaa ja äkkikuolemia.

Psykoosilääkkeiden luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytössä on raportoitu sydänpysähdyksiä.

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia, myös keuhkoembolioita ja syviä laskimotukoksia. Esiintyvyys on tuntematon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus parenteraalisesti annettavan lääkkeen käytössä on epätodennäköisempää kuin suun kautta otettavalla lääkkeellä, joten seuraavat tiedot perustuvat suun kautta otettavaan haloperidoliin. Tiedoissa on myös otettu huomioon Serenase depot -injektioliuoksen vaikutuksen pidempi kesto.

Oireet ja löydökset

Haloperidoliyliannostuksesta aiheutuu lääkkeen tunnettujen farmakologisten ja haitallisten vaikutusten korostumista. Selkeimpiä oireita ovat vaikea-asteiset ekstrapyramidaalireaktiot, hypotensio ja sedaatio. Ekstrapyramidaalireaktiot ilmenevät lihasjäykkyytenä ja yleistyneenä tai paikallisena vapinana. Myös hypertensio pikemminkin kuin hypotensio on mahdollista.

Äärimmäisissä tapauksissa potilas vaikuttaa olevan koomassa, johon liittyy hengityslamaa ja hypotensiota, joka voi olla riittävän vaikea-asteista, jotta kehittyy sokin kaltainen tila. Kammioperäisten rytmihäiriöiden ja niihin mahdollisesti liittyvän QTc-ajan pidentymisen riski on otettava huomioon.

Hoito

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Hoito on elintoimintoja tukevaa. Yliannoksen hoitoon ei suositella dialyysiä, koska se poistaa elimistöstä vain hyvin pieniä haloperidolimääriä (ks. kohta 5.2).

Koomassa olevien potilaiden hengitystiet on pidettävä avoimina joko nieluputken tai intubaatioputken avulla. Hengityslama saattaa vaatia hengityksen avustamista.

EKG:tä ja elintoimintoja suositellaan seuraamaan ja jatkamaan seuranta, kunnes EKG on normalisoitunut. Vaikea-asteisten rytmihäiriöiden hoitoon suositellaan asianmukaisia hoitotoimia.

Hypotensio ja verenkiertokollapsi voidaan kumota antamalla laskimoon nesteytystä, plasmata tai albumiinkonsentraattia ja vasopressoreita, kuten dopamiinia tai noradrenaliinia. Adrenaliinia ei saa antaa, koska haloperidolin kanssa käytettynä se saattaa aiheuttaa voimakkaan hypotension.

Vaikea-asteisten ekstrapyramidaalireaktioiden hoitoon suositellaan parkinsonismilääkkeiden antamista ja jatkamaan niiden käyttöä usean viikon ajan. Parkinsonismilääkkeiden käyttö on lopetettava hyvin varovaisesti, koska ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuminen on mahdollista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, psykoosilääkkeet, butyrofenonijohdokset. ATC-koodi: N05AD01.

Vaikutusmekanismi

Haloperidolidekanoaatti on haloperidolin ja dekaanihapon esteri, joka on butyrofenoniryhmään kuuluva pitkävaikutteinen psykoosilääke. Lihakseen injektiona annettu haloperidolidekanoaatti vapautuu lihaskudoksesta vähitellen ja hydrolysoituu hitaasti vapaaksi haloperidoliksi, joka siirtyy systeemiseen verenkiertoon.

Haloperidoli on voimakas keskushermoston tyypin 2 dopamiinireseptorien antagonistisi. Suositusannoksina käytettynä sen alfa-1-antiadrenerginen aktiivisuus on vähäinen eikä antihistaminergistä tai antikolinergistä aktiivisuutta ole.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Haloperidoli salpaa mesolimbisen radan dopaminergistä signaalinvälitystä ja estää siten harhaluuloja ja hallusinaatioita. Keskushermoston dopamiinisalpaus vaikuttaa tyvitumakkeisiin (nigrostriataaliratoihin). Haloperidoli aiheuttaa tehokkaan psykomotorisen sedaation, mikä selittää sen suotuisan vaikutuksen manian ja muiden agitaatiotilojen hoidossa.

Haloperidolin vaikutus tyvitumakkeisiin todennäköisesti aiheuttaa sen käyttöön liittyvät ekstrapyramidaaliset motoriset haittavaikutukset (dystonia, akatisia, parkinsonismi).

Hyperprolaktinemia aiheutuu haloperidolin antidopaminergisistä vaikutuksista aivolisäkkeen etuosan laktotrooppeihin, sillä prolaktiinierityksen dopamiinivälitteinen tooninen inhibiatiovaikutus estyy.

Kliiniset tutkimukset

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden raportoitiin käyttäneen aiemmin pääasiassa suun kautta otettavaa haloperidolia ennen haloperidolidekanoaatin käyttöön siirtymistä. Pieni osa potilaista oli käyttänyt aiemmin jotakin muuta suun kautta annettavaa psykoosilääkettä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun haloperidolidekanoaatti annetaan depotinjektiona lihakseen, vapaata haloperidolia vapautuu elimistöön hitaasti ja pitkäkestoisesti. Pitoisuudet plasmassa suurenevät hitaasti, ja huippupitoisuus saavutetaan tavallisesti 3–9 päivää injektion jälkeen.

Plasman vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 2–4 kuukaudessa kuukausittain annettujen injektioiden jälkeen.

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuu aikuisilla keskimäärin noin 88–92 % haloperidolista. Plasman proteiineihin sitoutumisessa on suurta vaihtelua yksilöiden välillä. Haloperidoli jakautuu nopeasti eri kudoksiin ja elimiin, minkä osoittaa suuri jakautumistilavuus (laskimoon annettuna keskimäärin 8–21 l/kg). Haloperidoli läpäisee helposti veri-aivoesteen. Se läpäisee myös istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Haloperidoli metaboloituu voimakkaasti maksassa. Haloperidolin pääasiallisia metaboliareittejä ihmisellä ovat glukuronidaatio, ketonin pelkistyminen, oksidatiivinen N-dealkylaatio ja pyridiinimetaboliittien muodostuminen. Haloperidolin metaboliiteilla ei katsota olevan merkittävää osuutta sen aktiivisuuteen, mutta pelkistymisreitti vastaa kuitenkin noin 23 %:a biotransformaatiosta eikä haloperidolin pelkistyneen metaboliitin muuntumista takaisin haloperidoliksi voida täysin sulkea pois. Sytokromi P450 -entsyymit CYP3A4 ja CYP2D6 osallistuvat haloperidolin metaboliaan. CYP3A4:n estyminen tai induktio tai CYP2D6:n estyminen saattavat vaikuttaa haloperidolin metaboliaan. CYP2D6-entsyymin aktiivisuuden väheneminen saattaa suurentaa haloperidolipitoisuuksia.

Eliminaatio

Lihakseen haloperidolidekanoaattina annetun haloperidolin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3 viikkoa, joka on pidempi kuin dekanooattisuolattomilla muodoilla, sillä suun kautta otetun haloperidolin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 24 tuntia ja lihakseen annetun 21 tuntia.

Laskimon ulkopuolelle annetun haloperidolin näennäinen puhdistuma on 0,9–1,5 l/h/kg, mutta CYP2D6:n välityksellä heikosti metaboloivilla se on alentunut. CYP2D6-entsyymin vähentynyt aktiivisuus saattaa suurentaa haloperidolipitoisuuksia. Skitsofreniapotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin, että haloperidolin puhdistuman vaihtelu yksilöiden välillä (variaatiokerroin, %) on 44 %. Laskimoon annetusta haloperidoliannoksesta 21 % eliminoitui ulosteisiin ja 33 % virtsaan. Alle 3 % annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lihakseen haloperidolidekanoaatti-injektioina annetun haloperidolin farmakokinetiikka on annosriippuvaista. Annoksen ja plasmassa olevan haloperidolipitoisuuden välinen suhde on suunnilleen lineaarinen annoksilla alle 450 mg.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Haloperidolipitoisuudet plasmassa olivat iäkkäillä potilailla suuremmat kuin nuoremmilla aikuisilla, kun annos oli samansuuruinen. Suppeiden kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että iäkkäillä potilailla haloperidolin puhdistuma on pienempi ja eliminaation puoliintumisaika on pidempi. Tulokset ovat haloperidolin farmakokinetiikassa havaitun vaihtelun puitteissa. Iäkkäiden potilaiden annosta suositellaan muuttamaan (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta haloperidolin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Noin kolmannes haloperidoliannoksesta erittyy virtsaan lähinnä metaboliitteina. Alle 3 % annetusta haloperidoliannoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Haloperidolin metaboliiteilla ei katsota olevan merkittävää osuutta sen aktiivisuuteen, mutta haloperidolin pelkistyneen metaboliitin muuntumista takaisin haloperidoliksi ei voida täysin sulkea pois. Munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta kliinisesti oleellisella tavalla haloperidolin eliminaatioon, mutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen, etenkin jos vajaatoiminta on vaikea-asteista, koska haloperidolin ja sen pelkistyneen metaboliitin puoliintumisaika on pitkä ja kertyminen elimistöön on mahdollista (ks. kohta 4.2).

Koska haloperidolin jakautumistilavuus on suuri ja se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysissa elimistöstä poistuu vain pieniä määriä haloperidolia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta haloperidolin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Haloperidoli metaboloituu voimakkaasti maksassa, joten maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa merkittävästi sen farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta kehoitetaan muuttamaan, ja hoidossa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Terapeuttiset pitoisuudet

Monista kliinisistä tutkimuksista julkaistujen tietojen perusteella useimmat akuuttia tai kroonista skitsofreniaa sairastavat potilaat saavat hoitovasteen, kun pitoisuus plasmassa on 1–10 ng/ml. Osalla potilaista suuremmat pitoisuudet saattavat olla tarpeen, koska haloperidolin farmakokinetiikassa on suurta vaihtelua yksilöiden välillä.

Skitsofreniapotilaiden ensipsykoosin yhteydessä hoitovaste saavuttaa haloperidolin lyhytvaikutteisilla lääkeuodoilla niinkin pienillä pitoisuuksilla kuin 0,6–3,2 ng/ml, mikä on arvioitu D₂-reseptorimiehityksen mittausten perusteella ja olettaen, että D₂-reseptorimiehitys 60–80 % on tarkoituksenmukaisin hoitovasteen saavuttamisen ja ekstrapyramidaalioireiden rajoittamisen kannalta. Tämän suuruiset pitoisuudet saadaan keskimäärin annoksilla 1–4 mg/vrk.

Haloperidolin farmakokinetiikassa ja pitoisuus-vaikutussuhteessa on suurta vaihtelua yksilöiden välillä, joten haloperidolidekanaoattiannos suositellaan säätämään yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan. Tässä on otettava huomioon aika, joka annosmuutoksen jälkeen kuluu uuden vakaan tilan pitoisuuden saavuttamiseen plasmassa sekä hoitovasteen saavuttamiseen tarvittava lisäaika. Yksittäisissä tapauksissa voidaan harkita veren haloperidolipitoisuuden määrittämistä.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

QTc-ajan pitenemisen riski lisääntyy suurempien haloperidoliannosten ja plasman haloperidolipitoisuuksien myötä.

Ekstrapyramidaalioireet

Ekstrapyramidaalioireita voi esiintyä hoitoannoksia käytettäessä, mutta ne ovat tavallisesti yleisempiä annoksilla, joista aiheutuvat pitoisuudet ovat suurempia kuin terapeuttiset pitoisuudet.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paikallista siedettävyyttä, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jyrsijöillä haloperidolin anto heikensi hedelmällisyyttä ja sen todettiin olevan jossain määrin teratogeeninen ja alkiotoksinen.

Haloperidolilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa naarashiirillä havaittiin annosriippuvaista aivolisäkkeen adenoomien ja rintarauhasen karsinoomien lisääntymistä. Nämä kasvaimet saattavat aiheutua pitkittyneestä dopamiini-D₂-antagonismista ja hyperprolaktinemiasta. Näiden jyrsijöillä todettujen kasvainlöydösten merkitystä ihmiselle aiheutuvan riskin kannalta ei tiedetä.

Haloperidolin on havaittu useissa julkaistuissa *in vitro* tutkimuksissa salpaavan sydämen hERG-kanavia. Monissa *in vivo* tutkimuksissa haloperidolin anto laskimoon pidensi joissakin eläinmalleissa QTc-aikaa huomattavasti annoksilla noin 0,3 mg/kg, joista aiheutuva huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa

on vähintään 7–14-kertainen verrattuna kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla tehokkaiksi todettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin plasmassa (1–10 ng/ml). Nämä laskimoon annetut QTc-aikaa pidentäneet annokset eivät aiheuttaneet rytmihäiriöitä. Joissakin eläinkokeissa suuremmat laskimoon annetut haloperidoliannokset 1 mg/kg tai enemmän pidensivät QTc-aikaa ja/tai aiheuttivat kammioperäisiä rytmihäiriöitä plasman huippupitoisuuksilla, jotka olivat vähintään 38–137-kertaiset verrattuna kliinisissä tutkimuksissa useimmilla potilailla tehokkaiksi todettuihin terapeuttisiin pitoisuuksiin plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi, seesamiöljy.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

50 mg/ml injektiooliuos:

1 ml tai 3 ml injektiooliuosta ruskeassa lasiampullissa.

1 ml:n ampullit: 1, 3 tai 5 ampullin pakkaukset.

3 ml:n ampullit: 1 tai 5 ampullin pakkaukset, 50 ampullin kerrannaispakkaukset (kymmenen 5 ampullin pakkausta).

100 mg/ml injektiooliuos:

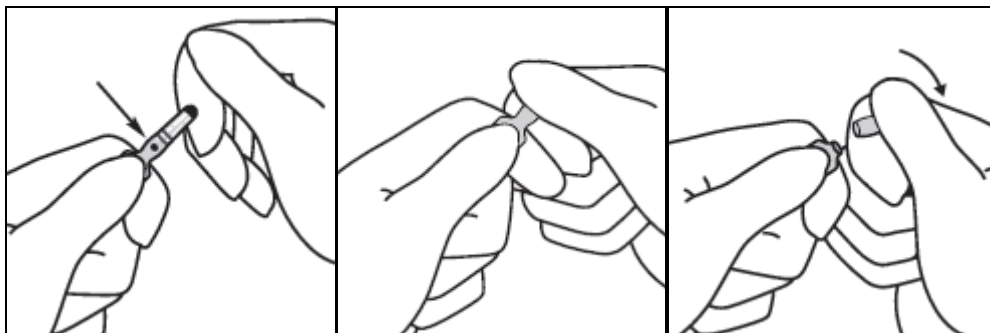
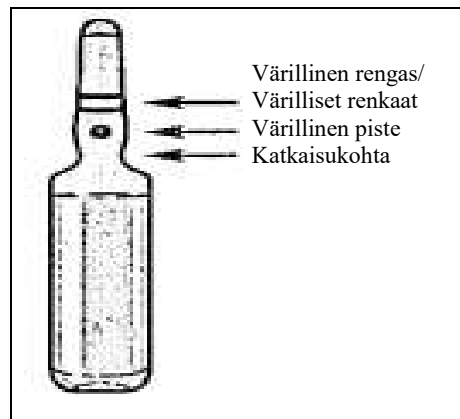
1 ml injektiooliuosta ruskeassa lasiampullissa.

1 tai 5 ampullin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Pyörittele ampullia hetken aikaa ennen käyttöä kämmenten välissä, jotta valmiste lämpenee.
- Pidä ampullia peukalon ja etusormen välissä siten, että ampullin kärki jää vapaaksi.
- Ota toisella kädellä kiinni ampullin kärjestä siten, että etusormi on ampullin kaulaa vasten ja peukalo on värillisten renkaiden kohdalla ja värillisen pisteen päällä.
- Pidä peukaloa pisteen kohdalla ja pidä toisella kädellä tiukasti kiinni ampullin rungosta, ja katkaise ampullin kaula nopealla liikkeellä.



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie 2
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Serenase depot 50 mg/ml injektioneste, liuos: 8603
Serenase depot 100 mg/ml injektioneste, liuos: 9000

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Serenase depot 50 mg/ml injektioneste, liuos:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.12.1983
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.03.2008

Serenase depot 100 mg/ml injektioneste, liuos:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.04.1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.03.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serenase depot 50 mg/ml injektionsvätska, lösning
Serenase depot 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mg/ml lösning:

1 ml lösning innehåller 70,52 mg haloperidoldekanoat motsvarande 50 mg haloperidol.

100 mg/ml lösning:

1 ml lösning innehåller 141,04 mg haloperidoldekanoat motsvarande 100 mg haloperidol.

Hjälpämnen med känd effekt:

50 mg/ml och 100 mg/ml lösning:

1 ml lösning innehåller 15 mg bensylalkohol och upp till 1 ml sesamolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lätt gulaktig, något trögflytande lösning, utan synliga främmande partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Serenase depot är avsett för underhållsbehandling av schizofreni och schizoaffektiva syndrom hos vuxna som har stabiliserats på oralt haloperidol (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingsstart och dositering ska utföras under noggrann klinisk uppföljning.

Dosering

Doseras individuellt baserat både på symtomens allvarlighetsgrad och aktuell dos av oralt haloperidol. Lägsta möjliga effektiva dos ska alltid användas.

Eftersom den initiala dosen av haloperidoldekanoat beräknas utifrån dygnsdos av oralt haloperidol, kan specifik vägledning om byte från andra antipsykotiska läkemedel inte lämnas (se avsnitt 5.1).

Vuxna som är 18 år och äldre

Tabell 1: Dosrekommendationer för haloperidoldekanoat för vuxna som är 18 år och äldre

Övergång från oralt haloperidol <ul style="list-style-type: none">• En dos haloperidoldekanoat som är 10 till 15 gånger den tidigare dagliga dosen oralt haloperidol rekommenderas.• Baserat på denna omräkning kommer dosen haloperidoldekanoat vara 25 till 150 mg för de flesta patienter.
Fortsatt behandling <ul style="list-style-type: none">• Det rekommenderas att justera dosen haloperidoldekanoat med upp till 50 mg var 4:e vecka (baserat på den individuella patientens svar) tills en optimal terapeutisk effekt uppnås.• Den mest effektiva dosen förväntas ligga mellan 50 och 200 mg.• Det rekommenderas att utvärdera den individuella nyttan/risken när doser över 200 mg var 4:e vecka övervägs.• En maximal dos på 300 mg var 4:e vecka får inte överskridas eftersom behandlingens säkerhetsrisker överväger dess kliniska nytta.
Doseringsintervall <ul style="list-style-type: none">• Vanligtvis 4 veckor mellan injektionerna.• Doseringsintervallet kan behöva justeras (baserat på den individuella patientens svar).
Tillägg av haloperidol <ul style="list-style-type: none">• Tillägg av haloperidol i andra beredningsformer kan övervägas vid övergång till Serenase depot, dosjustering eller episoder med förvärrade psykotiska symtom (baserat på den individuella patientens svar).• Den kombinerade totala dosen av haloperidol från båda formuleringarna får inte överskrida den motsvarande maximala dosen av oralt haloperidol på 20 mg/dag.

Särskilda populationer

Äldre

Tabell 2: Dosrekommendationer för haloperidoldekanoat för äldre patienter

Övergång från oralt haloperidol <ul style="list-style-type: none">• En låg dos av haloperidoldekanoat på 12,5 till 25 mg rekommenderas.
Fortsatt behandling <ul style="list-style-type: none">• Det rekommenderas att endast justera dosen av haloperidoldekanoat vid behov (baserat på den individuella patientens svar) tills en optimal terapeutisk effekt uppnås.• Den mest effektiva dosen förväntas ligga mellan 25 och 75 mg.• Doser över 75 mg var 4:e vecka bör endast övervägas hos patienter som har tolererat högre doser och efter en ny utvärdering av patientens individuella nytta-riskprofil.
Doseringsintervall <ul style="list-style-type: none">• Vanligtvis 4 veckor mellan injektionerna.• Doseringsintervallet kan behöva justeras (baserat på den individuella patientens svar).

Tillägg av haloperidol

- Tillägg av haloperidol i andra beredningsformer bör övervägas under övergång till Serenase depot, dosjustering eller episoder med förvärrade psykotiska symtom (baserat på den individuella patientens svar).
- Den kombinerade totala dosen av haloperidol från båda formuleringarna får inte överskrida den motsvarande maximala dosen av oralt haloperidol på 5 mg/dag eller tidigare administrerad dos av oral haloperidol hos patienter som har fått långtidsbehandling med oralt haloperidol.

Nedsatt njurfunktion

Det har inte undersökts om nedsatt njurfunktion påverkar haloperidols farmakokinetik. Ingen dosjustering rekommenderas men försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion kan dock behöva en lägre initial dos med efterföljande justeringar i mindre steg och med längre intervall än för patienter utan nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det har inte undersökts om nedsatt leverfunktion påverkar haloperidols farmakokinetik. Eftersom haloperidol i stor omfattning metaboliseras i levern rekommenderas en halvering av startdosen samt dosjustering i mindre steg och med längre intervall än för patienter utan nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Serenase depot hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Serenase depot är endast för intramuskulär användning och får inte ges intravenöst. Det administreras som en djup intramuskulär injektion i gluteusområdet. Det rekommenderas att alternera mellan de två gluteusmusklerna. Eftersom administrering av volymer större än 3 ml är obehagliga för patienten rekommenderas inte sådana stora volymer. Anvisningar om hantering av Serenase depot finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Komatösa tillstånd
- CNS-depression
- Parkinsons sjukdom
- Lewykroppsdemens
- Progressiv supranukleär pares
- Känd förlängning av QTc-intervallet eller medfött långt QT-syndrom
- Nyligen inträffad akut hjärtinfarkt
- Okompenserad hjärtsvikt
- Anamnes på ventrikulär arytmi eller torsades de pointes
- Icke-korrigerad hypokalemi
- Samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Ökad dödlighet hos äldre personer med demens

Sällsynta fall av plötslig död har rapporterats hos psykiatriska patienter som fått antipsykotiska läkemedel, däribland haloperidol (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter med demensrelaterade psykotiska symtom som behandlas med antipsykotiska läkemedel har förhöjd mortalitetsrisk. Analyser av sjuutton placebokontrollerade studier (medellängd 10 veckor), huvudsakligen med patienter som fick atypiska antipsykotiska läkemedel, visade att mortalitetsrisken för behandlade patienter var mellan 1,6 till 1,7 gånger mortalitetsrisken för placebobehandlade patienter. Under förloppet av en typisk kontrollerad 10-veckorsstudie var antalet dödsfall hos patienter behandlade med antipsykotiska läkemedel cirka 4,5 % jämfört med 2,6 % för placebogruppen. Även om dödsorsakerna varierade verkade de flesta dödsfallen vara av kardiovaskulär (t.ex. hjärtsvikt, plötslig död) eller infektiös (t.ex. pneumoni) karaktär. Observationsstudier tyder på att behandling av äldre patienter med haloperidol också är förknippad med ökad mortalitet. Detta samband kan vara starkare för haloperidol än för atypiska antipsykotiska läkemedel, är mest uttalat under de första 30 dagarna efter behandlingsstart och kvarstår i minst 6 månader. I vilken utsträckning detta samband kan tillskrivas läkemedlet, respektive bero på patientens egenskaper, är ännu inte klarlagt.

Serenase depot är inte indicerat för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Kardiovaskulära effekter

QTc-förlängning och/eller ventrikulära arytmier, förutom plötslig död, har rapporterats med haloperidol (se avsnitt 4.3 och 4.8). Risken för dessa händelser verkar öka med höga doser, höga plasmakoncentrationer, hos predisponerade patienter eller vid parenteral användning, särskilt vid intravenös administrering.

Serenase depot får inte administreras intravenöst.

Försiktighet bör iakttas för patienter med bradykardi, hjärtsjukdom, ärftlig förekomst av QTc-förlängning eller anamnes på hög alkoholexponering. Försiktighet krävs också hos patienter med potentiellt höga plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.4, Långsamma CYP2D6-metaboliserare).

EKG rekommenderas före behandling. Under behandlingen måste behovet av fortsatt EKG-monitorering för QTc-förlängning och ventrikulära arytmier utvärderas hos alla patienter. Det rekommenderas att minska dosen vid QTc-förlängning, och haloperidol ska sättas ut om QTc-intervallet överskrider 500 ms.

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för ventrikulära arytmier och ska korrigeras innan behandling med haloperidol sätts in. Därför rekommenderas provtagning vid behandlingsstart samt regelbunden uppföljning av elektrolytnivåerna.

Takykardi och hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni) har också rapporterats (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas när haloperidol administreras till patienter med hypotoni eller ortostatisk hypotoni.

Cerebrovaskulära händelser

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier med patienter med demenssjukdom observerades en cirka 3 gånger högre risk för cerebrovaskulära biverkningar med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel. Observationsstudier som jämförde förekomsten av stroke hos äldre patienter som exponerats för något antipsykotiskt läkemedel jämfört med de som inte hade exponerats för sådana läkemedel visade att strokeförekomsten ökade hos exponerade patienter. Denna ökning kan vara större med alla butyrofenoner, inklusive haloperidol. Mekanismen bakom den ökade risken är

inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra patientpopulationer. Serenase depot ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Maligt neuroleptikasyndrom

Haloperidol har förknippats med maligt neuroleptikasyndrom; en sällsynt idiosynkratisk reaktion som kännetecknas av hypertermi, allmän muskelstelhet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinase. Hypertermi är ofta ett tidigt tecken på detta syndrom. Antipsykotisk behandling ska sättas ut omedelbart och lämplig understödande terapi och noggrann övervakning ska inledas.

Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi kan uppträda hos vissa patienter under långtidsbehandling eller efter utsättning av läkemedlet. Syndromet karakteriseras främst av rytmiska, ofrivilliga rörelser av tunga, ansikte, mun eller käke. Symtomen kan vara bestående hos vissa patienter. Syndromet kan döljas då behandling återinsätts, vid dosökning eller vid byte till annat antipsykotiskt läkemedel. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder måste utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive Serenase depot, övervägas.

Extrapyramidala symtom

Extrapyramidala symtom kan förekomma (t.ex. tremor, stelhet, hypersalivering, bradykinesi, akatysi, akut dystoni). Haloperidol har satts i samband med akatysi som kännetecknas av en subjektiv, obehaglig eller plågsam rastlöshet och behov att röra på sig, ofta i kombination med oförmåga att sitta eller stå still. Detta förekommer mest sannolikt under de första veckorna av behandling. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan en dosökning vara skadlig.

Akut dystoni kan förekomma under de första dagarna av haloperidolbehandlingen, men senare debut eller debut efter dosökning har rapporterats. Symtom på dystoni kan omfatta, men är inte begränsade till, torticollis, ansiktsgrimaserings, trismus, tungprotrusion och onormala ögonrörelser, inklusive okulogyrisk kris. Män och yngre åldersgrupper har en högre risk för att uppleva sådana reaktioner. Akut dystoni kan nödvändiggöra utsättning av läkemedlet.

Antiparkinsonläkemedel av antikolinerg typ kan förskrivas efter behov för att behandla extrapyramidala symtom, men det rekommenderas att de inte förskrivs rutinemässigt som en förebyggande åtgärd. Om det krävs en samtidig behandling med ett antiparkinsonläkemedel kan denna behöva fortgå efter utsättning av Serenase depot om dess utsöndring är snabbare än för haloperidol för att undvika att extrapyramidala symtom utvecklas eller försämras. När antikolinerga läkemedel, däribland antiparkinsonläkemedel, administreras samtidigt med Serenase depot ska hänsyn tas till att det intraokulära trycket möjligen kan öka.

Krampanfall/konvulsioner

Det har rapporterats att haloperidol kan utlösa krampanfall. Försiktighet rekommenderas för patienter som lider av epilepsi eller som har tillstånd som gör att de är predisponerade att få krampanfall (t.ex. vid alkoholabstinens eller hjärnskada).

Lever och gallvägar

Eftersom haloperidol metaboliseras i levern rekommenderas dosjustering och försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Isolerade fall av onormal leverfunktion eller hepatit, oftast kolestatisk, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Endokrina systemet

Tyroxin kan öka toxiciteten för haloperidol. Antipsykotisk behandling hos patienter med hypertyreos får endast användas med försiktighet och ska alltid åtföljas av terapi för att uppnå eutyreoidism.

Antipsykotiska läkemedel kan ge hormonella effekter såsom hyperprolaktinemi, som kan orsaka galaktorré, gynekomasti samt oligomenorré eller amenorré (se avsnitt 4.8). Studier av vävnadsodlingar tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Även om inget tydligt samband med administrering av antipsykotiska läkemedel och humana brösttumörer ännu kunnat påvisas i kliniska och epidemiologiska studier, rekommenderas försiktighet till patienter med relevant anamnes. Serenase depot ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig hyperprolaktinemi och hos patienter med tumörer som kan vara prolaktinberoende (se avsnitt 5.3).

Hypoglykemi och inadekvat ökad sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) har rapporterats med haloperidol (se avsnitt 4.8).

Venös tromboemboli

Fall av venös tromboemboli (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE bör samtliga möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Serenase depot och förebyggande åtgärder sätts in.

Insättning av behandling

När behandling med Serenase depot övervägs ska först behandling med oralt haloperidol prövas, för att minska risken för överkänslighetsreaktion.

Patienter med depression

Det rekommenderas att Serenase depot inte används ensamt när depression är det mest framträdande symtomet hos patienten. Det kan kombineras med antidepressiva läkemedel för att behandla de tillstånd där depression och psykos samexisterar (se avsnitt 4.5).

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Serenase depot bör användas med försiktighet till patienter som är kända långsamma cytokrom P450 (CYP) 2D6-metaboliserare och som samtidigt får CYP3A4-hämmare.

Hjälpämnen i Serenase depot

Serenase depot innehåller bensylalkohol som kan orsaka anafylaktiska reaktioner. Serenase depot måste användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion, eller hos patienter som är gravida eller ammar, på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Serenase depot innehåller sesamolja som i sällsynta fall kan orsaka svåra allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Kardiovaskulära effekter

Serenase depot är kontraindicerat för behandling i kombination med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitt 4.3). Exempel på dessa är:

- klass IA antiarytmika (t.ex. disopyramid, kinidin)

- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- vissa antidepressiva läkemedel (t.ex. citalopram, escitalopram)
- vissa antibiotika (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, levofloxacin, moxifloxacin, telitromycin)
- andra antipsykotiska läkemedel (t.ex. fentiazinderivat, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- vissa antimykotika (t.ex. pentamidin)
- vissa läkemedel mot malaria (t.ex. halofantrin)
- vissa läkemedel för magtarmkanalen (t.ex. dolasetron)
- vissa läkemedel mot cancer (t.ex. toremifen, vandetanib)
- vissa andra läkemedel (t.ex. bepridil, metadon).

Denna lista är inte heltäckande.

Försiktighet tillråds när Serenase depot används i kombination med läkemedel kända att orsaka elektrolytrubbning (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan höja plasmakoncentrationerna av haloperidol

Haloperidol metaboliseras via flera vägar (se avsnitt 5.2). De huvudsakliga metaboliseringsvägarna är glukuronidering och ketonreduktion. Enzymsystemet cytokrom P450 är också delaktigt, i synnerhet CYP3A4, men även CYP2D6, om än i mindre utsträckning. Om ett annat läkemedel hämmar dessa metaboliseringsvägar eller om enzymaktiviteten hos CYP2D6 minskar, kan detta leda till ökade koncentrationer av haloperidol. Effekten av CYP3A4-hämning och minskad enzymaktivitet hos CYP2D6 kan vara additiv (se avsnitt 5.2). Baserat på begränsad och ibland motsägelsefull information kan samtidig administrering av CYP3A4- och/eller CYP2D6-hämmare leda till att plasmakoncentrationerna av haloperidol potentiellt kan öka med mellan 20 % och 40 %, även om ökningarna med upp till 100 % har rapporterats i vissa fall. Exempel på läkemedel som kan höja plasmakoncentrationerna av haloperidol (baserat på klinisk erfarenhet eller mekanismen för läkemedelsinteraktionen) omfattar:

- CYP3A4-hämmare – alprazolam, fluvoxamin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, saquinavir, verapamil, vorikonazol
- CYP2D6-hämmare – bupropion, klorpromazin, duloxetin, paroxetin, prometazin, sertralin, venlafaxin
- Kombinerade CYP3A4- och CYP2D6-hämmare – fluoxetin, ritonavir
- Osäker mekanism – buspiron.

Denna lista är inte heltäckande.

Ökade plasmakoncentrationer av haloperidol kan leda till en ökad risk för biverkningar, inklusive QT-förlängning (se avsnitt 4.4). Ökning av QTc har observerats när haloperidol administrerats i kombination med metabolismhämmarna ketokonazol (400 mg/dag) och paroxetin (20 mg/dag).

Det rekommenderas att patienter som tar haloperidol samtidigt med sådana läkemedel följs upp noga för tecken eller symtom på ökade eller fördröjda farmakologiska effekter av haloperidol, och att Serenase depot-dosen efter behov minskas.

Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationerna av haloperidol

Samtidig administrering av haloperidol med potenta CYP3A4-enzyminducerare kan gradvis minska plasmakoncentrationerna av haloperidol i sådan omfattning att effekten kan komma att minskas. Exempel på dessa är:

- Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*).

Denna lista är inte heltäckande.

Enzyminduktion kan observeras efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom ca två veckor och kan sedan kvarstå under samma tidsperiod efter avslutad behandling med läkemedlet. Vid kombinationsbehandling med CYP3A4-inducerare rekommenderas att patienterna följs upp noggrant och att dosen Serenase depot ökas efter behov. Efter utsättning av CYP3A4-induceraren kan koncentrationen av haloperidol gradvis öka och därför kan dosen Serenase depot behöva minskas.

Natriumvalproat är känt att hämma glukuronidering men påverkar inte haloperidols plasmakoncentrationer.

Effekten av haloperidol på andra läkemedel

Haloperidol kan öka CNS-depression orsakad av alkohol eller CNS-depressiva läkemedel, däribland hypnotika, lugnande medel eller starka analgetika. En förstärkt CNS-effekt har rapporterats vid kombination med metyldopa.

Haloperidol kan motverka verkningarna av adrenalin och andra sympatomimetika (t.ex. stimulantia såsom amfetaminer) och upphäva de blodtryckssänkande effekterna av antiadrenerga läkemedel såsom guanetidin.

Haloperidol kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister.

Haloperidol hämmar CYP2D6. Haloperidol hämmar metabolismen av tricykliska antidepressiva läkemedel (t.ex. imipramin, desipramin) och ökar därmed plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.

Övriga interaktioner

I sällsynta fall har följande symtom rapporterats vid samtidig användning av litium och haloperidol: encefalopati, extrapyramidala symtom, tardiv dyskinesi, malignt neuroleptikasyndrom, akut hjärnsyndrom och koma. De flesta av dessa symtom var reversibla. Det är fortfarande oklart om detta representerar en distinkt klinisk enhet.

Om sådana symtom uppstår hos patienter som samtidigt behandlas med litium och Serenase depot rekommenderas dock att omedelbart avbryta behandlingen.

Motverkan av effekten av antikoagulantian fenindion har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mer än 400 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller fetal/neonatal toxicitet med haloperidol. Det finns emellertid rapporter med isolerade fall av medfödda missbildningar efter fetal exponering för haloperidol i kombination med andra läkemedel. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd ska man helst undvika att använda Serenase depot under graviditeten.

Nyfödda spädbarn som har exponerats för antipsykotiska läkemedel (inklusive haloperidol) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln, vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Det rekommenderas därför att nyfödda övervakas noga.

Amning

Haloperidol utsöndras i bröstmjölkl. Små mängder haloperidol har detekterats i plasma och urin hos ammade spädbarn vars mödrar behandlas med haloperidol. Informationen om effekten av haloperidol på ammade spädbarn är otillräcklig. Ett beslut ska fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta Serenase depot-behandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet, och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Haloperidol höjer prolaktinnivån. Hyperprolaktinemi kan hämma hypotalamiskt GnRH, vilket leder till att hypofysens gonadotropininsöndring minskar. Detta kan hämma den reproduktiva funktionen genom att försvaga steroidogenesen hos både kvinnliga och manliga patienter (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Serenase depot har en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En viss grad av sedering och nedsatt vakenhet kan förekomma, särskilt vid högre doser och i början av behandlingen, vilket kan förstärkas av alkohol. Det rekommenderas att patienter uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner under behandlingen tills deras känslighet har fastställts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för haloperidoldekanoat utvärderades hos 410 patienter som deltog i 3 kliniska studier med aktiv kontroll (1 jämförande haloperidoldekanoat med flufenazin och 2 jämförande dekanooatformuleringen med oralt haloperidol), 9 öppna studier och 1 dos-responsstudie.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna: extrapyramidal störning (14 %), tremor (8 %), parkinsonism (7 %), muskelrigiditet (6 %) och somnolens (5 %).

Dessutom utvärderades säkerheten för haloperidol hos 284 haloperidolbehandlade patienter som deltog i 3 placebokontrollerade kliniska studier samt hos 1 295 haloperidolbehandlade patienter som deltog i 16 dubbelblinda, kliniska studier med aktiv kontroll.

Tabell 3 anger biverkningarna enligt följande:

- Rapporterade i kliniska studier med haloperidoldekanoat.
- Rapporterade i kliniska studier med haloperidol (formuleringar utan dekanooat) och hänför sig till den aktiva beståndsdelen.
- Från erfarenhet efter marknadsintroduktion av haloperidoldekanoat och haloperidol.

Biverkningsfrekvenserna baseras på (eller har beräknats från) kliniska prövningar eller epidemiologiska studier av haloperidoldekanoat och klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	Kan inte beräknas från tillgängliga data.

Biverkningarna redovisas enligt organsystemklass och efter fallande allvarlighetsgrad för varje frekvenskategori.

Tabell 3: Biverkningar

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet					Pancytopeni Agranulocytos Trombocytopeni Leukopeni Neutropeni
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion Överkänslighet
Endokrina systemet					Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon Hyperprolaktinemi
Metabolism och nutrition					Hypoglykemi
Psykiska störningar		Depression Insomni			Psykotisk störning Agitation Förvirringstillstånd Förlust av libido Minskad libido Rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Extra- pyramidala symtom	Akatisi Parkinsonism Nedsatt mimik Tremor Somnolens Sedering	Akinesi Dyskinesi Dystoni Kugghjuls- rigiditet Ökad muskelspänning Huvudvärk		Malignt neuroleptikasyndrom Tardiv dyskinesi Konvulsioner Bradykinesi Hyperkinesi Hypokinesi Yrsel Ofrivilliga rörelser Motorisk dysfunktion Nystagmus
Ögon			Okulogyrisk kris Dimsyn Synstörning		
Hjärtat			Takykardi		Ventrikelflimmer Torsade de pointes Ventrikulär takykardi Extrasystole
Blodkärl					Hypotoni Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					Laryngealt ödem Bronkospasm Laryngospasm Dyspné
Magtarmkanalen		Förstoppning Muntorrhet Hyper- salivation			Kräkningar Illamående
Lever och gallvägar					Akut leversvikt Hepatit Kolestas Gulsot Avvikande leverfunktionsprover

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					Angioödem Exfoliativ dermatit Leukocytoklastisk vaskulit Fotosensitivitetsreaktion Urtikaria Pruritus Hudutslag Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskel- rigiditet			Rhabdomyolys Torticollis Trismus Muskelspasmer Muskelryckningar Muskuloskeletal stelhet
Njurar och urinvägar					Urinretention
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktions- organ och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion			Priapism Amenorré Galaktorré Dysmenorré Menorragi Erektill dysfunktion Gynekomasti Menstruationsrubbing Bröstsmärtor Obehag i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Reaktion vid injektions- stället			Plötslig död Ansiktsödem Ödem Hypertermi Hypotermi Gångstörning Abscess vid injektionsstället
Undersökningar		Ökad vikt			QT-förlängning Minskad vikt

QT-förlängning, ventrikulära arytmier (ventrikelflimmer, ventrikulär takykardi), torsade de pointes och plötslig död har rapporterats med haloperidol.

Klasseffekter av antipsykotiska läkemedel

Hjärtstillstånd har rapporterats med antipsykotiska läkemedel.

Fall av venös tromboemboli, inklusive fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Frekvensen är okänd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Även om överdosering är mindre sannolikt med parenterala än med orala läkemedel, är följande information baserat på oralt haloperidol med hänsyn taget till den förlängda verkningsstiden för Serenase depot.

Symtom och tecken

En överdosering av haloperidol manifesteras genom en kraftig förstärkning av de kända farmakologiska effekterna och biverkningarna. De mest framträdande symtomen är allvarliga extrapyramidala reaktioner, hypotoni och sedering. En extrapyramidal reaktion manifesteras genom muskelrigiditet och en generaliserad eller lokaliserad tremor. Hypertoni snarare än hypotoni är också möjlig.

I extrema fall kan patienten verka komatös med andningsdepression och hypotoni, vilket kan vara allvarligt nog att ge upphov till ett chockliknande tillstånd. Risken för ventrikulära arytmier, möjligen förknippade med QT-förlängning, ska övervägas.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är understödjande. Dialys rekommenderas inte för behandling av överdosering eftersom det endast avlägsnar mycket små mängder av haloperidol (se avsnitt 5.2).

För komatösa patienter ska öppna luftvägar skapas med hjälp av svalgtub eller en endotrakealtub. Vid andningsdepression kan konstgjord andning behövas.

Det rekommenderas att EKG och vitala tecken övervakas och att övervakningen fortsätter tills EKG är normalt. Behandling av allvarliga arytmier med lämpliga åtgärder mot arytmier rekommenderas.

Hypotoni och cirkulationskollaps kan motverkas med hjälp av intravenösa vätskor, plasma eller koncentrerat albumin och blodtryckshöjande medel såsom dopamin eller noradrenalin. Adrenalin får inte användas eftersom det kan ge upphov till grav hypotoni i närvaro av haloperidol.

I fall av allvarliga extrapyramidala reaktioner rekommenderas administrering av antiparkinsonmedel som bör fortgå i flera veckor. Antiparkinsonmedel ska sättas ut med stor försiktighet, eftersom extrapyramidala symtom kan uppkomma.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika; butyrofenonderivat, ATC-kod: N05AD01.

Verkningsmekanism

Haloperidoldekanolat är en ester av haloperidol och dekansyra och är därmed ett neuroleptikum med depåeffekt som tillhör butyrofenongruppen. Efter intramuskulär injektion frisätts haloperidoldekanolat gradvis från muskelfvävnaden och hydrolyseras långsamt till fritt haloperidol som går in i den systemiska cirkulationen.

Haloperidol är en potent, central dopamin typ 2-receptorantagonist som vid rekommenderade doser har låg alfa-1-antiadrenerg aktivitet och ingen antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Haloperidol dämpar vanföreställningar och hallucinationer som en direkt konsekvens av att det blockerar dopaminerg signalering i den mesolimbiska banan. Den centrala dopaminblockerande effekten verkar på de basala ganglierna (nigrostriatala systemet). Haloperidol ger en effektiv psykomotorisk sedering vilket förklarar den gynnsamma effekten på mani och andra agitationssyndrom.

Dess verkan på de basala ganglierna är förmodligen den bakomliggande orsaken till de oönskade extrapyramidala motoriska effekterna (dystoni, akatisi och parkinsonism).

Hyperprolaktinemi förklaras genom de antidopaminerga effekterna av haloperidol på laktotropa celler i främre hypofysen, eftersom den dopaminmedierade toniska hämningen av prolaktininsöndringen hämmas.

Kliniska studier

I kliniska studier rapporterades oftast att patienterna först fått behandling med oralt administrerat haloperidol innan de bytt till haloperidoldekanolat. I vissa fall hade patienterna tidigare fått oral behandling med ett annat antipsykotiskt läkemedel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Administrering av haloperidoldekanolat som en intramuskulär depåinjektion leder till en långsam och ihållande frisättning av fritt haloperidol. Plasmakoncentrationerna stiger gradvis och når ett maximalt värde inom 3 till 9 dagar efter injektionen.

Steady-state för plasmanivåerna uppnås inom 2 till 4 månader hos patienter som får månatliga injektioner.

Distribution

Genomsnittlig plasmaproteinbindning av haloperidol hos vuxna är cirka 88 till 92 %. Det är hög interindividuell variabilitet i plasmaproteinbindningen. Haloperidol distribueras snabbt till olika vävnader och organ vilket också indikeras av en stor distributionsvolym (medelvärden på 8 till 21 l/kg efter intravenös dosering). Haloperidol passerar lätt blod-hjärnbarriären, den passerar också placenta och utsöndras i bröstmjölks.

Metabolism

Haloperidol metaboliseras i stor utsträckning i levern. Den huvudsakliga metabolismsvägen för haloperidol hos människa innefattar glukuronidering, ketonreduktion, oxidativ N-dealkylering och bildning av pyridiniummetaboliter. Metaboliterna anses inte bidra på något betydande sätt till haloperidols aktivitet. Reduktion svarar emellertid för cirka 23 % av metabolismen och en

konvertering av den reducerade metaboliten tillbaka till haloperidol kan inte helt uteslutas. Cytokrom P450-enzymerna CYP3A4 och CYP2D6 är involverade i metabolism av haloperidol. Hämmning eller induktion av CYP3A4 eller hämmning av CYP2D6 kan påverka metabolismen. En minskad enzymaktivitet av CYP2D6 kan leda till ökade koncentrationer av haloperidol.

Eliminering

Halveringstiden för haloperidol är i genomsnitt 3 veckor efter intramuskulär administrering av haloperidoldekanoat. Detta är längre än för formuleringar utan dekanat där halveringstiden för haloperidol i genomsnitt är 24 timmar efter oral administrering, och 21 timmar efter intramuskulär administrering.

Clearance av haloperidol efter extravaskulär administrering varierar mellan 0,9 till 1,5 l/h/kg och är reducerad hos personer med nedsatt CYP2D6 enzymaktivitet (lågsamma CYP2D6-metaboliserare). Minskad enzymaktivitet i CYP2D6 kan leda till ökade koncentrationer av haloperidol. Den interindividuella variabiliteten (variationskoefficient, %) i clearance av haloperidol uppskattades till 44 % i en populationsbaserad farmakokinetisk analys i patienter med schizofreni. Efter intravenös administrering av haloperidol eliminerades 21 % av dosen i feces och 33 % i urinen. Mindre än 3 % av dosen utsöndrades oförändrad i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för haloperidol efter intramuskulära injektioner av haloperidoldekanoat är dosrelaterad. Förhållandet mellan dos haloperidol och plasmakoncentration är ungefär linjärt för doser under 450 mg.

Särskilda populationer

Äldre

Plasmakoncentrationerna hos äldre patienter är högre än hos yngre vuxna vid samma dos. Resultat från små kliniska studier tyder på lägre clearance och längre halveringstid av haloperidol hos äldre patienter. Resultaten ligger inom den observerade variabiliteten för haloperidols farmakokinetik. Dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Det har inte utvärderats hur farmakokinetiken för haloperidol påverkas vid nedsatt njurfunktion. Ungefär en tredjedel av dosen utsöndras i urin, mestadels som metaboliter. Mindre än 3 % av administrerat haloperidol utsöndras oförändrat i urinen. Metaboliterna anses inte bidra på något betydande sätt till haloperidols aktivitet, dock kan en konvertering av den reducerade haloperidolmetaboliten tillbaka till haloperidol inte helt uteslutas. Även om nedsatt njurfunktion inte förväntas ha någon klinisk relevant påverkan på elimineringen av haloperidol, bör försiktighet iaktas för patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt för dem med svår nedsättning på grund av haloperidols långa halveringstid och dess reducerade metabolit, och möjligheten till ackumulering (se avsnitt 4.2).

Då haloperidol har stor distributionsvolym och hög proteinbindning avlägsnas endast mycket små mängder via dialys.

Nedsatt leverfunktion

Det har inte utvärderats hur farmakokinetiken för haloperidol påverkas vid nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion kan emellertid ha betydande effekter eftersom haloperidol i stor utsträckning metaboliseras i levern. Därför rekommenderas dosjustering och försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Terapeutiska koncentrationer

Baserat på publicerade data från ett flertal kliniska studier fås terapeutiskt svar hos de flesta patienter med akut eller kronisk schizofreni vid plasmakoncentrationer på 1 till 10 ng/ml. En undergrupp patienter kan kräva högre koncentrationer som en följd av en hög interindividuell variabilitet av haloperidols farmakokinetik.

Hos patienter med en första episod av schizofreni behandlad med kortverkande haloperidolformuleringar kan ett terapeutiskt svar erhållas vid koncentrationer så låga som 0,6 till 3,2 ng/ml, enligt beräkning baserat på mätningar av D₂-receptorbindning där det antas att en receptorbindningsgrad på 60 till 80 % är lämplig för att få terapeutisk effekt och begränsa extrapyramidala symtom. I genomsnitt uppnås koncentrationer inom detta intervall med doser på 1 till 4 mg dagligen.

På grund av den höga interindividuella variabiliteten i farmakokinetiken av haloperidol och förhållandet mellan koncentration och effekt rekommenderas att justera den individuella dosen av haloperidoldekanoat baserat på patientens svar. Tid efter en dosändring för att uppnå en ny steady state av plasmakoncentrationen och ytterligare tid för att framkalla ett terapeutiskt svar måste beaktas. Mätning av haloperidols blodkoncentrationer kan övervägas i enskilda fall.

Kardiovaskulära effekter

Risken för QTc-förlängning ökar med ökande doser och plasmakoncentrationer av haloperidol.

Extrapyramidala symtom

Extrapyramidala symtom kan uppstå inom det terapeutiska intervallet även om det oftare förekommer med doser som ger högre än terapeutiska koncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte på några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av lokal tolerabilitet, toxicitet vid upprepad dosering och gentoxicitet. Hos gnagare uppvisade administrering av haloperidol en minskad fertilitet, begränsad teratogenicitet såväl som embryotoxiska effekter.

I en karcinogenicitetsstudie av haloperidol observerades dosberoende öknings av adenom i hypofyskörteln samt karcinom i bröstkörteln hos honråttor. Dessa tumörer kan vara orsakade av förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Det är okänt vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har vad gäller risker för människa.

Haloperidol har visats blockera hjärtats hERG-kanaler i flera publicerade *in vitro*-studier. I ett antal *in vivo*-studier på vissa djurmodeller har intravenös administrering av haloperidol visats orsaka betydande QTc-förlängning vid doser på omkring 0,3 mg/kg, resulterande i plasmanivåer med ett C_{max} som var minst 7 till 14 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationsnivån på 1 till 10 ng/ml som var effektiv hos de flesta av patienterna i kliniska studier. Dessa intravenösa doser, som gav QTc-förlängning, gav inte upphov till arytmier. I några djurstudier gav högre intravenösa doser av haloperidol på 1 mg/kg eller mer, en QTc-förlängning och/eller ventrikulära arytmier vid plasmanivåer med ett C_{max} som var minst 38 till 137 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationsnivån som var effektiv hos de flesta av patienterna i kliniska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol, sesamolja.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg/ml lösning:

1 ml eller 3 ml lösning i en gulfärgad glasampull.

1 ml ampuller: Förpackningar om 1, 3 eller 5 ampuller.

3 ml ampuller: Förpackningar om 1 eller 5 ampuller; multiförpackningar om 50 (10 förpackningar om 5) ampuller.

100 mg/ml lösning:

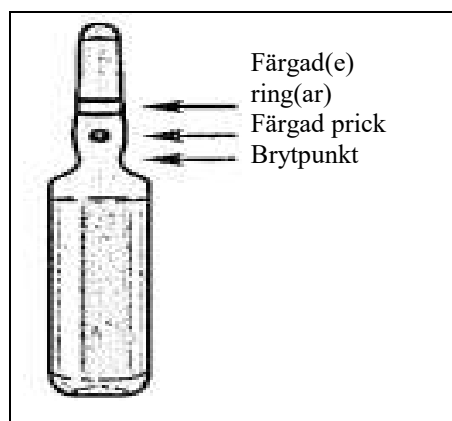
1 ml lösning i en gulfärgad glasampull.

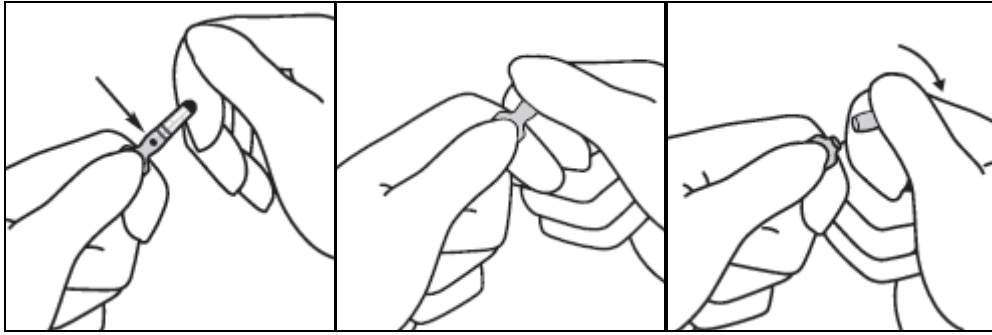
Förpackningar om 1 eller 5 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Innan ampullen används, rulla den snabbt mellan båda handflatorna för att värma upp produkten.
- Håll ampullen mellan tummen och pekfingret så att ampullens ände är fri.
- Håll ampullens ände med den andra handen genom att sätta pekfingret mot ampullens hals, och tummen på den färgade pricken parallellt med de färgade identifieringsringarna.
- Håll kvar tummen på pricken, bryt tvärt av ampullens ände samtidigt som du håller den andra delen av ampullen stadigt i din hand.





Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy
Vaisalavägen 2
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Serenase depot 50 mg/ml injektionsvätska, lösning: 8603
Serenase depot 100 mg/ml injektionsvätska, lösning: 9000

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Serenase depot 50 mg/ml injektionsvätska, lösning:

Datum för första godkännandet: 14.12.1983

Datum för den senaste förnyelsen: 17.03.2008

Serenase depot 100 mg/ml injektionsvätska, lösning:

Datum för första godkännandet: 03.04.1985

Datum för den senaste förnyelsen: 17.03.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.11.2020