

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serenase 1 mg tabletit  
Serenase 10 mg tabletit  
Serenase 2 mg/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 mg:n tabletti sisältää 1 mg haloperidolia.  
Yksi 10 mg:n tabletti sisältää 10 mg haloperidolia.  
Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 2 mg haloperidolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 1 mg:n tabletti sisältää 64,4 mg laktoosimonohydraattia ja 10 mg sakkaroosia.  
Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 1,9 mg metyyli parahydroksibentsoaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.  
Oraaliliuos.

1 mg:n tabletit:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on ristikkäisjakouurre ja toisella merkintä ”JANSSEN”.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

10 mg:n tabletit:

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä ”H/10” ja toisella puolella on merkintä ”JANSSEN”.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Oraaliliuos:

Kirkas, väritön liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

- skitsofrenian ja skitsoaffektiivisen häiriön hoitoon
- akuuttien sekavuustilojen hoitoon, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua

- tyyppin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien keskivaikeiden ja vaikeiden maanisten vaiheiden hoitoon
- psykoottiseen häiriöön tai tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen liittyvän akuutin psykomotorisen agitaation hoitoon
- keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia tai vaskulaaridementiaa sairastavien potilaiden pitkäkestoisen aggressiivisuuden ja psykoottisten oireiden hoitoon, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua ja kun on olemassa riski, että potilas vahingoittaa itseään tai muita
- tic-oireiden, Touretten oireyhtymä mukaan lukien, vaikea-asteisen pahenemisen hoitoon, kun opetuksellisista ja psykologisista toimista ja muista lääkehoidoista ei ole ollut apua
- lievän ja keskivaikean Huntingtonin korean hoitoon, kun muut lääkevalmisteet eivät ole tehonneet tai potilas ei siedä niitä.

#### Pediatriset potilaat

- 13–17-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoitoon, kun muista lääkehoidoista ei ole ollut apua tai potilas ei siedä niitä
- 6–17-vuotiaiden autismia tai lapsuusiän laaja-alaista kehityshäiriötä sairastavien lasten ja nuorten pitkäkestoisten vaikea-asteisten aggressiivisuusoireiden hoitoon, kun muista hoidoista ei ole ollut apua tai potilas ei siedä niitä
- 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten tic-oireiden, Touretten oireyhtymä mukaan lukien, vaikea-asteisen pahenemisen hoitoon, kun opetuksellisista ja psykologisista toimista ja muista lääkehoidoista ei ole ollut apua.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset

Hoito suositellaan aloittamaan pienellä annoksella, jota voidaan säätää myöhemmin potilaan vasteen mukaan. Potilaan hoidossa pitää käyttää aina pienintä tehokasta annosta (ks. kohta 5.2).

Tabletit:

Serenase-tablettien annossuosituksot esitetään taulukossa 1.

Oraaliliuos:

Serenase-oraaliliuoksen annossuosituksot esitetään taulukossa 1.

### **Taulukko 1. Haloperidolin annossuosituksot vähintään 18-vuotiaille aikuisille**

#### **Skitsofrenian ja skitsoaffectiivisen häiriön hoito**

- 2–10 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna. Skitsofrenian ensipsykoosissa olevat potilaat saavat vasteen tavallisesti annoksella 2–4 mg/vrk, kun taas skitsofrenian uusiutuneissa psykoosivaiheissa saatetaan tarvita annoksia aina 10 mg:aan/vrk saakka.
- Annosta voidaan muuttaa 1–7 päivän välein.
- Valtaosalla potilaista 10 mg/vrk ylittävillä annoksilla ei ole osoitettu olevan parempaa tehoa pienempiin annoksiin verrattuna, ja niiden käytössä ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus saattaa olla suurempi. Jos yli 10 mg/vrk annoksia harkitaan, kunkin potilaan hyödyt ja riskit pitää arvioida yksilöllisesti.
- Maksimiannos on 20 mg/vrk, koska suurempien annosten turvahuolet ovat kliinisiä hyötyjä suuremmat.

#### **Akuuttien sekavuustilojen hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1–10 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai 2–3 annokseen jaettuna.</li> <li>• Hoito pitää aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. Jos agitaatio jatkuu, annosta pitää säätää 2–4 tunnin välein tehtävin annoslisäyksin enintään annokseen 10 mg/vrk saakka.</li> </ul>
<p><b>Tyyppin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien keskivaikeiden ja vaikeiden maanisten vaiheiden hoito</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–10 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.</li> <li>• Annosta voidaan muuttaa 1–3 päivän välein.</li> <li>• Valtaosalla potilaista 10 mg/vrk ylittävillä annoksilla ei ole osoitettu olevan parempaa tehoa pienempiin annoksiin verrattuna, ja niiden käytössä ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus saattaa olla suurempi. Jos yli 10 mg/vrk annoksia harkitaan, kunkin potilaan hyödyt ja riskit pitää arvioida yksilöllisesti.</li> <li>• Maksimiannos on 15 mg/vrk, koska suurempien annosten turvahuolet ovat kliinisiä hyötyjä suuremmat.</li> <li>• Serenase-hoidon jatkamista pitää arvioida hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).</li> </ul>
<p><b>Psykoottiseen häiriöön tai tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen liittyvän akuutin psykomotorisen agitaation hoito</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5–10 mg suun kautta, mikä voidaan tarvittaessa toistaa 12 tunnin kuluttua maksimiannokseen 20 mg/vrk saakka.</li> <li>• Serenase-hoidon jatkamista pitää arvioida hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).</li> <li>• Lihakseen injektioina annettavasta haloperidolihoidosta siirtyvän potilaan suun kautta otettava Serenase-hoito pitää aloittaa muuntamalla annos suhteessa 1:1, minkä jälkeen annosta muutetaan kliinisen vasteen mukaan.</li> </ul>
<p><b>Keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia tai vaskulaaridementtia sairastavien potilaiden pitkäkestoisen aggressiivisuuden ja psykoottisten oireiden hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua ja kun on olemassa riski, että potilas vahingoittaa itseään tai muita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5–5 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.</li> <li>• Annosta voidaan muuttaa 1–3 päivän välein.</li> <li>• Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen viimeistään 6 viikon kuluttua.</li> </ul>
<p><b>Tic-oireiden, Touretten oireyhtymä mukaan lukien, vaikea-asteisen pahenemisen hoito, kun opeuksellisista ja psykologisista toimista ja muista lääkehoidoista ei ole ollut apua</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5–5 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.</li> <li>• Annosta voidaan muuttaa 1–7 päivän välein.</li> <li>• Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden välein.</li> </ul>
<p><b>Lievän ja keskivaikean Huntingtonin korean hoito, kun muut lääkevalmisteet eivät ole tehonneet tai potilas ei siedä niitä</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–10 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.</li> <li>• Annosta voidaan muuttaa 1–3 päivän välein.</li> </ul>

Serenase-tabletteja ei voi käyttää alle 1 mg:n kerta-annoksiin, joten niihin pitää käyttää Serenase-oraaliliuosta.

Oraaliliuos:

Serenase-oraaliliuos annosruiskulla varustetussa pullossa on tarkoitettu vähintään 0,5 mg:n haloperidolikerta-annosten antamiseen (vastaa vähintään 0,25 ml:aa).

Serenase-oraaliliuoksen tilavuus (ml) tietyn kerta-annoksen antamiseksi on esitetty taulukossa 2.

## Taulukko 2. Serenase-oraaliliuoksen (2 mg/ml) muuntotaulukko

mg haloperidolia	ml Serenase-oraaliliuosta (annosruiskulla varustettu pullo)
0,5 mg	0,25 ml
1 mg	0,5 ml
2 mg	1 ml
5 mg	2,5 ml
10 mg	5 ml
15 mg	7,5 ml
20 mg	10 ml

### Hoidon lopettaminen

Haloperidolihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.4).

### Annoksen unohtuminen

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, seuraava annos suositellaan ottamaan tavanomaiseen tapaan eikä kaksinkertaista annosta saa ottaa.

### Eriyiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät*

Suun kautta otettavan haloperidolin käyttöä tic-oireiden, mukaan lukien Touretten oireyhtymän, hoitoon selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana 65-vuotiaita ja vanhempia potilaita.

Iäkkäiden potilaiden hoito suositellaan aloittamaan seuraavilla haloperidoliannoksilla:

- keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia tai vaskulaaridementiaa sairastavien potilaiden pitkäkestoisen aggressiivisuuden ja psykoottisten oireiden hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua ja kun on olemassa riski, että potilas vahingoittaa itseään tai muita: 0,5 mg/vrk
- kaikki muut käyttöaiheet: puolet aikuisten pienimmästä annoksesta.

Haloperidoliannosta voidaan säätää potilaan vasteen mukaan. Iäkkäiden potilaiden annosta suositellaan titraamaan suuremmaksi varoen ja asteittain.

Iäkkäiden potilaiden maksimiannos on 5 mg/vrk.

Annosta 5 mg/vrk suurempia annoksia voidaan harkita vain, jos potilas on sietänyt suurempia annoksia, ja vasta sen jälkeen, kun potilaan hyöty-riskiprofiili on arvioitu yksilöllisesti uudelleen.

### *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

Tabletit:

Serenase-tablettien annossuosituksot esitetään taulukossa 3.

Oraaliliuos:

Serenase-oraaliliuoksen annossuosituksot esitetään taulukossa 3.

### Taulukko 3. Haloperidolin annossuosituksot pe diatrisille potilaille

<p><b>13–17-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoito, kun muista lääk ehoidoista ei ole ollut apua tai potilas ei siedä niitä</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Suositeltu annos on 0,5–3 mg/vrk suun kautta mieluiten pienempiin annoksiin jaettuna (2–3 kertaa vuorokaudessa).</li><li>• Kun harkitaan suurempia annoksia kuin 3 mg/vrk, hyödyt ja riskit suositellaan arvioimaan yksilöllisesti.</li><li>• Suositeltu maksimiannos on 5 mg/vrk.</li><li>• Hoidon kesto pitää arvioida yksilöllisesti.</li></ul>
<p><b>6–17-vuotiaiden autismia tai lapsuusiän laaja-alais ta kehityshäiriötä sairastavien lasten ja nuorten pitkäkestoisten vaikea-asteisten aggressiivisuusoireiden hoito, kun muista hoidoista ei ole ollut apua tai potilas ei siedä niitä</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Suositeltu annos on 6–11-vuotiaille lapsille 0,5–3 mg/vrk ja 12–17-vuotiaille nuorille 0,5–5 mg/vrk suun kautta mieluiten pienempiin annoksiin jaettuna (2–3 kertaa vuorokaudessa).</li><li>• Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen 6 viikon kuluttua.</li></ul>
<p><b>10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten tic-oireiden, Touretten oireyhtymä mukaan lukien, vaikea-asteisen pahenemisen hoito, kun opetuksellisista ja psykologisista toimista ja muista lääkehoidoista ei ole ollut apua</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Suositeltu annos 10–17-vuotiaille lapsille ja nuorille on 0,5–3 mg/vrk suun kautta mieluiten pienempiin annoksiin jaettuna (2–3 kertaa vuorokaudessa).</li><li>• Hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden välein.</li></ul>

Tabletit:

Serenase-tablettien turvallisuutta ja tehoa käyttöaiheiden yhteydessä mainittuja ikärajoja nuorempien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole saatavilla.

Oraaliliuos:

Serenase-oraaliliuoksen turvallisuutta ja tehoa käyttöaiheiden yhteydessä mainittuja ikärajoja nuorempien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja alle 3-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole saatavilla.

## Antotapa

Tabletit:

Serenase-tabletit otetaan suun kautta.

Oraaliliuos:

Serenase-oraaliliuos otetaan suun kautta. Se voidaan sekoittaa veteen annoksen antamisen helpottamiseksi, mutta sitä ei saa sekoittaa mihinkään muuhun nesteeseen. Laimennettu liuos on otettava heti.

### 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 kammioperäiset 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

#### Ikäkkäiden 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 ikäkkäillä potilailla on tavallista suurempi kuolemanriski. Pääasiassa atyyppisiä psykoosilääkkeitä saaneilla potilailla tehtyjen seitsemäntoista lumekontrolloidun tutkimuksen (keskimääräinen 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 ikäkkäiden 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.

#### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Haloperidolin käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemien lisäksi QTc-ajan pitenemistä ja/tai kammioperäisiä 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.

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 kammioperäisten 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 häiritsevien tapahtumien riski lisääntyi noin kolminkertaiseksi. Havainnointitutkimuksissa verrattiin aivohalvauksen esiintyvyyttä psykoosilääkkeille altistuneilla iäkkäillä potilailla aivohalvauksen esiintyvyyteen potilailla, jotka eivät olleet altistuneet tällaisille lääkevalmisteille. Psykoosilääkkeille altistuneilla potilailla aivohalvauksen todettiin lisääntyneen. Esiintyvyyden lisääntyminen saattaa olla suurempaa kaikkien butyrofenonien, haloperidoli mukaan lukien, käytössä. Lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta. Riskin lisääntymistä muissa potilasryhmissä ei voida sulkea pois. Serenase-valmisteen 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 Serenasen, 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.

Serenase-hoidon ensimmäisinä päivinä voi esiintyä akuuttia dystoniaa, mutta sen ilmaantumista on raportoitu myös myöhemmin sekä annoksen suurentamisen jälkeen. Dystonia oireita voivat olla mm. tortikollis, kasvojen vääntely, leukalukko, kielen ulostyöntäminen ja silmien poikkeavat liikkeet, okulogyyrinen 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 rutiininomaisesti ennaltaehkäisevänä hoitona ei suositella. Jos samanaikainen parkinsonismilääkitys on tarpeen, lääkitystä voi olla syytä jatkaa Serenase-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-valmisteen 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 psykoosilääkehoitossa 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-valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on ennestään hyperprolaktinemia tai jos potilaalla on mahdollisesti prolaktiiniriippuvaisia 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-hoidon aloittamista ja hoidon aikana, ja ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

### Hoitovaste ja hoidon lopettaminen

Skitsofrenian hoidossa vaste psykoosilääkkeisiin saattaa viivästyä.

Jos psykoosilääkehoito lopetetaan, perussairauteen liittyvien oireiden uusiutuminen saatetaan havaita vasta usean viikon tai kuukauden kuluttua.



Suuriannoksen psykoosilääkehoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin akuutteja vieroitusoireita (kuten pahoinvointia, oksentelua ja unettomuutta). Lääkehoito kehoitetaan varotoimenä lopettamaan vähitellen.

### Masennuspotilaat

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

### Manian vaihtuminen masennukseksi

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksojen hoidossa on riski, että mania vaihtuu masennukseksi. Masennusjakson alkamisen ja siihen liittyvien riskien, kuten itsetuhoisen käyttäytymisen, tarkkailu on tärkeää, jotta tilanteessa voidaan ryhtyä toimenpiteisiin.

### Hitaat CYP2D6-metaboloijat

Serenase-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.

### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden hoidon turvallisuutta koskevat tiedot viittaavat ekstrapyramidaalioireiden, mukaan lukien tardiivin dyskinesian ja sedaation, kehittymisen riskiin. Pitkäaikaista turvallisuutta koskevia tietoja on vähän saatavissa.

### Serenasen apuaineet

Serenase 1 mg:n tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi- tai fruktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, sakkaroosi-isomaltasiinipuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Serenase-oraaliliuoksen sisältämä metyyli parahydroksibentsoatti voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Serenase 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-valmistetta yhdistelmänä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan elektrolyyttitasapainon häiriöitä (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 yhteisvaikutusmekanismien perusteella), ovat

- CYP3A4:n estäjät – alpratsolaami, fluvoksamiini, indinaviiri, itakonatsoli, 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-annosta suositellaan pienentämään siten kuin katsotaan tarpeelliseksi.

#### Lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää haloperidolipitoisuuksia plasmassa

Haloperidolin samanaikainen käyttö CYP3A4-entsyymin 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-annosta suurennetaan siten kuin katsotaan tarpeelliseksi. Kun CYP3A4:n indusorin

käyttö lopetetaan, haloperidolipitoisuus saattaa suurentua vähitellen, joten Serenase-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 metyylidopan 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 trisyklisen 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-valmistetta ja litiumia samanaikaisesti käyttävän potilaan lääkitys on lopetettava välittömästi, jos hän saa tämällyyppisiä 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 tapausselostuksia, jotka koskevat lähinnä valmisteiden käyttöä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Serenase-valmisteiden 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-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-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Etenkin suurilla annoksilla ja hoidon alussa saattaa esiintyä jonkinasteista sedaatiota tai vireystilan heikentymistä. Alkoholi saattaa voimistaa tällaisia vaikutuksia. On suositeltavaa kehottaa potilaita olemaan ajamatta mitään ajoneuvoa ja käyttämättä koneita hoidon aikana, kunnes heidän herkkyytensä on tiedossa.

### **4.8 Haittavaikutukset**

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.

Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen turvallisuustulosten perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ekstrapyramidaalioireet (34 %), unettomuus (19 %), agitaatio (15 %), hyperkinesia (13 %), päänsärky (12 %), psykoottinen häiriö (9 %), masennus (8 %), painon nousu (8 %), vapina (8 %), hypertonia (7 %), ortostaattinen hypotensio (7 %), dystonia (6 %) ja uneliaisuus (5 %).

Lisäksi haloperidolidekanaoatin turvallisuutta arvioitiin kolmessa vertailututkimuksessa (yhdessä tutkimuksessa haloperidolidekanaoaattia verrattiin flufenatsiiniin, ja kahdessa tutkimuksessa haloperidolidekanaoaattia verrattiin suun kautta otettavaan haloperidoliin), yhdeksässä avoimessa tutkimuksessa ja yhdessä annosvastetutkimuksessa, joihin osallistui 410 potilasta.

Taulukossa 4 luetellaan haittavaikutukset seuraavasti:

- haloperidolilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolidekanaoaatilla ja sen aktiivisella osalla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolin ja haloperidolidekanaoatin markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat (tai arvio perustuu) haloperidolilla 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:	$< 1/10\ 000$
Tunteamaton:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän mukaan ja kussakin yleisyyden luokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 4. Haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia		Pansytopenia Agranulosytoosi Trombosytopenia Neutropenia
<b>Immuuni-järjestelmä</b>			Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio
<b>Umpieritys</b>				Hyperprolaktinemia	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys (SIADH)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>					Hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Agitaatio Unettomuus	Psykoottiset häiriöt Masennus	Sekavuustila Sukupuolinen haluttomuus Sukupuolivietin heikkeneminen Levottomuus		
<b>Hermosto</b>	Ekstrapyramidaali-häiriö Hyperkinesia Päänsärky	Tardiivi dyskinesia Akatisia Bradykinesia Dyskinesia Dystonia Hypokinesia Hypertoniam Heitehuimaus Uneliaisuus Vapina	Kouristukset Parkinsonismi Sedaatio Tahdosta riippumattomat lihassupistukset	Maligni neuroleptioireyhtymä Motorinen toimintahäiriö Silmävärve	Akinesia Hammasratasilmiö Kasvojen ilmeettömyys
<b>Silmät</b>		Okulogyyrinen kriisi Näköhäiriö	Näön sumeneminen		
<b>Sydän</b>			Takykardia		Kammiovärinä Kääntyvien kärkien takykardia Kammiotakykardia Sydämen lisälyönnit
<b>Verisuonisto</b>		Hypotensio Ortostaattinen hypotensio			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengenahdistus	Bronkospasmi	Kurkunpään turvotus Kurkunpään kouristus

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		Oksentelu Pahoinvointi Ummetus Suun kuivuminen Syljen liikaeritys			
<b>Maksa ja sappi</b>		Poikkeavat tulokset maksan toiminta-kokeissa	Hepatiitti Ikterus		Akuutti maksan vajaatoiminta Kolestaasi
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma	Valoyliherkkyys-reaktio Nokkosihottuma Kutina Liikahikoilu		Angioedeema Kesivä ihotulehdus Leukosytoklastinen vaskuliitti
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Tortikollis Lihasyökköisyys Lihaskouristukset Luurankolihassten kankeus	Leukalukko Lihasyökkökset	Rabdomyolyysi
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>		Virtsauampi			
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>					Vastasyntyneen lääkeainevieroitus-oireyhtymä (ks. kohta 4.6).
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Erektiohäiriö	Amenorrea Galaktorea Dysmenorrea Rintarauhaskipu Epämukavat tuntemukset rinnoissa	Menorragia Kuukautishäiriö Sukupuolitoimintojen häiriöt	Priapismi Gynekomastia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Hypertermia Turvotus Kävelyhäiriöt		Äkkikuolema Kasvojen turvotus Hypotermia
<b>Tutkimukset</b>		Painon nousu Painon lasku		EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen	

Haloperidolin käytön yhteydessä on raportoitu sydänsähkökäyrässä todettavaa QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä (kammiovärinä, 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### 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 kehitty 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. Lääkehilän tehoa ei ole varmistettu. Yliannoksen hoitoon ei suositella dialyysiiä, 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, plasmaa tai albumiinikonsentraattia 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 parenteraalisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

## Vaikutusmekanismi

Haloperidoli on butyrofenoneihin kuuluva psykoosilääke. Se on voimakas keskushermoston tyypin 2 dopamiinireseptorien antagonisti. 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 tehokkaasti psykomotorisen sedaation, mikä selittää sen suotuisan vaikutuksen manian ja muiden agitaatiotilojen hoidossa.

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

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Tabletteina tai oraaliuoksena otetun haloperidolin keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 60–70 %. Haloperidolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 2–6 tunnin kuluessa lääkeaineen ottamisesta suun kautta. Plasmassa olevissa pitoisuuksissa havaittiin suurta vaihtelua yksilöiden välillä. Vakaa tila saavutetaan yhden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

### 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, mikä 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

Suun kautta otetun haloperidolin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 24 tuntia (keskiarvojen vaihteluväli 15–37 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 erittyi muuttumattomana aineena virtsaan.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Haloperidoliannoksen ja aikuisten plasmassa olevan pitoisuuden välillä on lineaarinen suhde.

### 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, dialyysissä 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).

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyistä tutkimuksista saadut plasman pitoisuuksia koskevat tiedot olivat suppeita ja käsittivät 78 potilasta, joilla oli erilaisia sairauksia (skitsofrenia, psykoottinen häiriö, Touretten oireyhtymä, autismi) ja jotka saivat suun kautta haloperidoliannoksia enintään 30 mg/vrk. Tutkimuksessa oli mukana lähinnä 2–17-vuotiaita lapsia ja nuoria. Eri ajankohtina ja eripituisten hoitojen jälkeen mitatut pitoisuudet plasmassa olivat joko määritysrajan alapuolella tai olivat enintään 44,3 ng/ml. Kuten aikuisillakin, plasmassa olevissa pitoisuuksissa havaittiin suurta vaihtelua yksilöiden välillä. Puoliintumisaika oli lapsilla yleensä lyhyempi kuin aikuisilla.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa lapset saivat haloperidolia tic-oireiden ja Touretten oireyhtymän hoitoon, suotuisa vaste saatiin, kun pitoisuudet plasmassa olivat 1–4 ng/ml.

## 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 saavutetaan saavuttaa niinkin pienillä pitoisuuksilla kuin 0,6–3,2 ng/ml, mikä on arvioitu D<sub>2</sub>-reseptorimiehityksen mittausten perusteella ja olettaen, että D<sub>2</sub>-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-vaiikutussuhteessa on suurta vaihtelua yksilöiden välillä, joten haloperidoliannos suositellaan säätämään yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan, ja siinä on otettava huomioon tiedot, jotka viittaavat 5 vuorokauden viiveeseen ennen kuin saavutetaan puolet maksimaalisesta hoitovasteesta. 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**

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-D<sub>2</sub>-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 eläimille QTc-aikaa huomattavasti annoksilla noin 0,3 mg/kg, joista aiheutuva huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) 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**

1 mg:n tabletit:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Sakkarooosi

Talkki

Hydrattu puuvillansiemenöljy.

10 mg:n tabletit:

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E341)

Maissitärkkelys

Kalsiumstearaatti

Kinoliinikeltainen (E104).

Oraaliliuos:

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)

Maitohappo

Puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tabletit:

Ei oleellinen.

Oraaliliuos:

Serenase-oraaliliuos voidaan sekoittaa veteen annoksen antamisen helpottamiseksi, mutta sitä ei saa sekoittaa mihinkään muuhun nesteeseen (ks. kohta 4.2).

### **6.3 Kesto aika**

Tabletit:

3 vuotta.

Oraaliliuos:

3 vuotta.

Avattu pakkaus: 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tabletit:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Oraaliliuos:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1 mg:n tabletit:

PVC-alumiini-läpipainopakkaus.

Polypropeenipurkki.

Läpipainopakkaukset, joissa 100 tablettia.

10 mg:n tabletit:

PVC-alumiini-läpipainopakkaus

Polypropeenipurkki.

Läpipainopakkaukset tai purkit, joissa 100 tablettia.

Oraaliliuos, annosruiskulla varustettu pullo:

100 ml:n ruskea lasipullo, jossa avaamattomuuden osoittava LDPE-turvasuljin sekä millilitra- ja/tai milligramma-asteikolla varustettu 2,5 ml:n LDPE-annosruisku.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Janssen-Cilag Oy

Vaisalantie 2

02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Serenase 1 mg tabletti: 710

Serenase 10 mg tabletti: 7601

Serenase oraaliliuos: 711

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Serenase 1 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.12.1964

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.07.2008

Serenase 10 mg tabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.07.1978

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.07.2008

Serenase 2 mg/ml oraaliliuos:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.12.1964

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.07.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.05.2019