

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 tyypin 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 skitsoaffektiivisen 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 kliinisii hyötyjä suuremmat.

Akuuttien sekavuustilojen hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua

- 1–10 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai 2–3 annokseen jaettuna.
- Hoito pitää aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. Jos agitaatio jatkuu, annosta pitää säätää 2–4 tunnin välein tehtävin annoslisäyksin enintään annokseen 10 mg/vrk saakka.

Tyyppin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien keskivaikeiden ja vaikeiden maanisten vaiheiden hoito

- 2–10 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.
- Annosta voidaan muuttaa 1–3 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 15 mg/vrk, koska suurempien annosten turvahuolet ovat kliinisiä hyötyjä suuremmat.
- Serenase-hoidon jatkamista pitää arvioida hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).

Psykoottiseen häiriöön tai tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen liittyvän akuutin psykomotorisen agitaation hoito

- 5–10 mg suun kautta, mikä voidaan tarvittaessa toistaa 12 tunnin kuluttua maksimiannokseen 20 mg/vrk saakka.
- Serenase-hoidon jatkamista pitää arvioida hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).
- 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.

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

- 0,5–5 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.
- Annosta voidaan muuttaa 1–3 päivän välein.
- Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen viimeistään 6 viikon kuluttua.

Tic-oireiden, Touretten oireyhtymä mukaan lukien, vaikea-asteisen pahenemisen hoito, kun opetuksellisista ja psykologisista toimista ja muista lääkkehoidoista ei ole ollut apua

- 0,5–5 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.
- Annosta voidaan muuttaa 1–7 päivän välein.
- Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden välein.

Lievän ja keskivaikean Huntingtonin korean hoito, kun muut lääkevalmisteet eivät ole tehonneet tai potilas ei siedä niitä

- 2–10 mg/vrk suun kautta kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna.
- Annosta voidaan muuttaa 1–3 päivän välein.

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

mg haloperidolia	ml Serenase-oraaliliuosta (annosruiskulla varustettu pullo)
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.

Erityiset 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 annossuositukset esitetään taulukossa 3.

Oraaliliuos:

Serenase-oraaliliuoksen annossuositukset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Haloperidolin annossuositukset pediatrialle

<p>13–17-vuotiaiden nuorten skitsofrenian hoito, kun muista lääkähoidoista ei ole ollut apua tai potilas ei siedä niitä</p> <ul style="list-style-type: none">• Suositeltu annos on 0,5–3 mg/vrk suun kautta mieluiten pienempiin annoksiin jaettuna (2–3 kertaa vuorokaudessa).• Kun harkitaan suurempia annoksia kuin 3 mg/vrk, hyödyt ja riskit suositellaan arvioimaan yksilöllisesti.• Suositeltu maksimiannos on 5 mg/vrk.• Hoidon kesto pitää arvioida yksilöllisesti.
<p>6–17-vuotiaiden autis mia tai laps uusia n laaja-alaista kehitys häiriötä sairastavien lasten ja nuorten pitkäkestoisten vaikea-asteisten aggressiivisuusoireiden hoito, kun muista hoidoista ei ole ollut apua tai potilas ei siedä niitä</p> <ul style="list-style-type: none">• 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).• Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava uudelleen 6 viikon kuluttua.
<p>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</p> <ul style="list-style-type: none">• Suositeltu annos 10–17-vuotiaille lapsille ja nuorille on 0,5–3 mg/vrk suun kautta mieluiten pienempiin annoksiin jaettuna (2–3 kertaa vuorokaudessa).• Hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava uudelleen 6–12 kuukauden välein.

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

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 (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 infektoihin 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.

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 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 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, okulogyriin 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-hoidon lopettamisen jälkeenkin ekstrapyramidaalioireiden ilmaantumisen tai pahenemisen estämiseksi, jos parkinsonismilääkkeen erittyminen on nopeampaa kuin haloperidolin. Silmänpaineen kohoamisen mahdollisuus on syytä muistaa, jos antikolinergisia lääkkeitä, parkinsonismilääkkeitä mukaan lukien, annetaan samanaikaisesti Serenase-valmisteen kanssa.

Epileptiset kohtaukset/kouristukset

Haloperidolin laukaisemia epileptisiä kohtauksia on raportoitu. Haloperidolihoidossa 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-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 varotoimena 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 laktaasipuutos, sakkaroosi-isomaltasasiinipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Serenase-oraaliliuoksen sisältämä metyyliiparahydroksibentsoaatti 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 malaria-lääkkeet (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 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 yhteisvaikutusmekanismien 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-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 lääkevalmisteiden käytön lopettamisen jälkeen. Yhdistelmäkäytössä CYP3A4:n indusorien kanssa suositellaan, että potilasta seurataan ja Serenase-annosta suurennetaan siten kuin katsotaan tarpeelliseksi. Kun CYP3A4:n indusorien 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 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-valmistetta ja litiumia samanaikaisesti käyttävän potilaan lääkitys on lopetettava välittömästi, jos hän saa tämän tyyppisiä oireita.

Haloperidolin on raportoitu estävän fenindionin antikoagulanttivaikutusta.

4.6 He delmällisyys, 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 valmisteen käyttöä yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Serenase-valmisteen 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 gonadotropiinien 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 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.

Taulukossa 4 luetellaan haittavaikutukset seuraavasti:

- haloperidolilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolidekanoaatilla ja sen aktiivisella osalla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolin ja haloperidolidekanoaatin 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:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

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

Taulukko 4. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia		Pansytopenia Agranulosytoosi Trombosytopenia Neutropenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio
Umpieritys				Hyperprolaktinemia	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Agitaatio Unettomuus	Psykoottiset häiriöt Masennus	Sekavuustila Sukupuolinen haluttomuus Sukupuolivietin heikkeneminen Levottomuus		
Hermosto	Ekstrapyramidaalihäiriö Hyperkinesia Päänsärky	Tardiivi dyskinesia Akaisia Bradykinesia Dyskinesia Dystonia Hypokinesia Hypertoniamyotonia Heitehuimaus Uneliaisuus Vapina	Kouristukset Parkinsonismi Sedaatio Tahdosta riippumattomat lihassupistukset	Maligni neuroleptioireyhtymä Motorinen toimintahäiriö Silmävärve	Akinesia Hammasratasilmä Kasvojen ilmeettömyys
Silmät		Okulogyryinen kriisi Näköhäiriö	Näön sumeneminen		
Sydän			Takykardia		Kammiovärinä Kääntyvien kärkien takykardia Kammiotakykardia Sydämen lisälyönnit
Verisuonisto		Hypotensio Ortostaattinen hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Bronkospasmi	Kurkunpään turvotus Kurkunpään kouristus
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu Pahoinvointi Ummetus Suun kuivuminen Syljen liikaeritys			

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Maksa ja sappi		Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	Hepatiitti Ikterus		Akuutti maksan vajaatoiminta Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Valoyliherkkyysoireet Nokkosihottuma Kutina Liikahikoilu		Angioedeema Kesivä ihotulehdus Leukosytoklastinen vaskuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Tortikollisuus Lihaskivettyys Lihaskouristukset Luurankolihasrakenteen heikentyminen	Leukalukko Lihaskouristukset	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsauampi			
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6).
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriö	Amenorrea Galaktorrea Dysmenorrea Rintarauhaskipu Epämukavat tuntemukset rinnossa	Menorragia Kuukautishäiriö Sukupuolitoimintojen häiriöt	Priapismi Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Hypertermia Turvotus Kävelyhäiriöt		Äkkikuolema Kasvojen turvotus Hypotermia
Tutkimukset		Painon nousu Painon lasku		EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen	

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
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 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. Lääkehiilen tehoa ei ole varmistettu. Yliannoksen hoitoon ei suositella dialyysyä, 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 seurantaa, 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 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 antagonist. 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 dopamiinialpaus vaikuttaa tyvitumakkeisiin

(nigrostriataaliraitoihin). 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 ja parkinsonismi).

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

5.2 Farmakokinetiikka

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 farmakokinetikassa 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).

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 farmakokinetikassa on suurta vaihtelua yksilöiden välillä.

Skitsofreniapotilaiden ensipsykoosin yhteydessä hoitovaste saatetaan saavuttaa 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 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-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

1 mg:n tabletit:
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Sakkarooosi
Talkki
Hydrattu puuvillansiemenöljy.

10 mg:n tabletit:
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E341)

Maissitärkkelys
Kalsiumstearaatti
Kinoliinikehittäin (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 Kestoaika

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

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

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

10.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serenase 1 mg tabletter
Serenase 10 mg tabletter
Serenase 2 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 1 mg tablett innehåller 1 mg haloperidol.
En 10 mg tablett innehåller 10 mg haloperidol.
En ml oral lösning innehåller 2 mg haloperidol.

Hjälpämnen med känd effekt

En 1 mg tablett innehåller 64,4 mg laktosmonohydrat och 10,0 mg sackaros.
En ml oral lösning innehåller 1,9 mg metylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.
Oral lösning.

1 mg tabletter:

Vit, rund, bikonvex tablett, brytskåra på ena sidan och med inskriptionen "JANSSEN" på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

10 mg tabletter:

Gul, rund, bikonvex tablett, brytskåra och med inskriptionen "H/10" på ena sidan och med inskriptionen "JANSSEN" på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Oral lösning:

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna patienter som är 18 år och äldre

- behandling av schizofreni och schizoaffektivt syndrom.
- akut behandling av konfusion när icke-farmakologisk behandling har prövats men inte varit tillräcklig.
- behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär sjukdom typ I.

- behandling av akut psykomotorisk agitation i samband med manisk episod vid bipolär sjukdom typ I eller psykos.
- behandling av ihållande aggressivitet och psykotiska symtom hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom och vaskulär demens som inte svarar på icke-farmakologisk behandling och där det finns risk för att patienten kan skada sig själv eller andra.
- behandling av tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos patienter med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte har varit tillräckliga.
- behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom, när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.

Pediatriska patienter

Behandling av:

- Schizofreni hos ungdomar i åldern 13 till 17 år när andra farmakologiska behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.
- Ihållande, svår aggressivitet hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år med autism eller annan genomgripande störning i utvecklingen, när andra behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.
- Tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte är tillräckliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

En låg startdos rekommenderas, som därefter kan justeras enligt patientens svar. Patienter ska alltid behandlas med lägsta möjliga effektiva underhållsdos (se avsnitt 5.2).

Tabletter:

Dosrekommendationerna för Serenase tabletter redovisas i tabell 1.

Oral lösning:

Dosrekommendationerna för Serenase oral lösning redovisas i tabell 1.

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

<p>Behandling av schizofreni och schizoaffektivt syndrom</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser. Patienter med en första episod av schizofreni svarar vanligtvis på 2 till 4 mg/dag medan patienter som haft ett flertal episoder av schizofreni kan behöva doser på upp till 10 mg/dag. • Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 7:e dag. • Doser på över 10 mg/dag har inte visats ha en överlägsen effekt jämfört med lägre doser hos majoriteten av patienterna och kan ge upphov till en ökad förekomst av extrapyramidala symtom. Den individuella nyttan/risken bör bedömas när doser över 10 mg/dag övervägs. • Den maximala dosen är 20 mg/dag eftersom behandlingens säkerhetsrisker överväger dess kliniska nytta vid högre doser.
<p>Akut behandling av konfusion när icke-farmakologisk behandling har prövats men inte varit tillräcklig</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 till 3 doser. • Behandlingen bör påbörjas med lägsta möjliga dos och dosen bör justeras i steg om 2- till 4-

<p>timmarsintervall om agitation kvarstår, med upp till maximalt 10 mg/dag.</p>
<p>Behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär sjukdom typ I</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser. • Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 3:e dag. • Doser på över 10 mg/dag har inte visats ha en överlägsen effekt jämfört med lägre doser hos majoriteten av patienterna, och kan ge upphov till en ökad förekomst av extrapyramidala symtom. Den individuella nyttan/risken bör bedömas när doser över 10 mg/dag övervägs. • Den maximala dosen är 15 mg/dag eftersom behandlingens säkerhetsrisker överväger dess kliniska nytta vid högre doser. • Fortsatt behandling med Serenase bör utvärderas tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.4).
<p>Behandling av akut psykomotorisk agitation i samband med manisk episod vid bipolär sjukdom typ I eller psykos</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 till 10 mg oralt upprepat efter 12 timmar vid behov, upp till maximalt 20 mg/dag. • Fortsatt behandling med Serenase bör utvärderas tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.4). • Vid byte från intramuskulär injektion av haloperidol bör oralt Serenase påbörjas med en dosomvandling av 1:1 följt av dosjustering enligt kliniskt svar.
<p>Behandling av ihållande aggressivitet och psykotiska symtom hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom och vaskulär demens som inte svarar på icke-farmakologisk behandling och där det finns risk för att patienten kan skada sig själv eller andra</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 till 5 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser. • Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 3:e dag. • Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas efter högst sex veckor.
<p>Behandling av tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos patienter med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte har varit tillräckliga</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 till 5 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser. • Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 7:e dag. • Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas efter var 6:e till 12:e månad.
<p>Behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom, när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser. • Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 3:e dag.

Serenase oral lösning bör användas för engångsdoser på mindre än 1 mg som inte kan uppnås med Serenase tabletter.

Oral lösning:

Serenase oral lösning i en flaska med en oral spruta är avsedd att användas för engångsdoser på 0,5 mg haloperidol och mer (motsvarande 0,25 ml och mer).

Mängden (ml) som krävs för att uppnå en given engångsdos vid användning av Serenase oral lösning redovisas i tabell 2.

Tabell 2: Omräkningstabell för Serenase oral lösning (2 mg/ml)

mg haloperidol	ml Serenase (flaska med oral spruta)
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

Utsättning av behandling

Gradvis utsättning av haloperidol rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Missade doser

Om patienten missar en dos rekommenderas att nästa dos tas som vanligt och inte att dubbel dos tas.

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier med oralt haloperidol i behandlingen av tics, däribland Tourettes syndrom, inkluderade inte patienter från 65 år och uppåt.

Följande startdoser av haloperidol rekommenderas hos äldre patienter:

- behandling av ihållande aggressivitet och psykotiska symtom hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom och vaskulär demens som inte svarar på icke-farmakologisk behandling och där det finns risk för att patienten kan skada sig själv eller andra – 0,5 mg/dag
- alla andra indikationer – halva den lägsta vuxendosen.

Haloperidoldosen kan justeras enligt patientens svar. Försiktig och gradvis upptitrering av dosen hos äldre patienter rekommenderas.

Den maximala dosen hos äldre patienter är 5 mg/dag.

Doser över 5 mg bör endast övervägas hos patienter som har tolererat högre doser och efter en ny utvärdering av patientens individuella nytta-riskprofil.

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).

Pediatriisk population

Tabletter:

Dosrekommendationerna för Serenase tabletter redovisas i tabell 3.

Oral lösning:

Dosrekommendationerna för Serenase oral lösning redovisas i tabell 3.

Tabell 3: Dosrekommendationer för haloperidol för pediatriiska patienter

<p>Behandling av schizofreni hos ungdomar i åldern 13 till 17 år när andra farmakologiska behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</p> <ul style="list-style-type: none">• Rekommenderad dos är 0,5 till 3 mg/dag, administrerat oralt, helst uppdelat på flera doser (2 till 3 gånger per dag).• Det rekommenderas att utvärdera den individuella nyttan/risken när doser över 3 mg/dag övervägs.• Rekommenderad maximal dos är 5 mg/dag.• Behandlingstiden ska utvärderas individuellt.
<p>Behandling av ihållande, svår aggressivitet hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år med autism eller genomgripande störning i utvecklingen, när andra behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</p> <ul style="list-style-type: none">• Rekommenderad dos är 0,5 till 3 mg/dag till barn i åldern 6 till 11 år, och 0,5 till 5 mg/dag till ungdomar i åldern 12 till 17 år, administrerat oralt, helst uppdelat på flera doser (2 till 3 gånger per dag).• Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas efter 6 veckor.
<p>Behandling av tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte är tillräckliga</p> <ul style="list-style-type: none">• Rekommenderad dos är 0,5 till 3 mg/dag till barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år administrerat oralt, helst uppdelat på flera mindre doser (2 till 3 gånger per dag).• Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas var 6:e till 12:e månad.

Tabletter:

Säkerhet och effekt för Serenase-tabletter hos barn yngre än åldrarna som anges i indikationerna har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 3 år.

Oral lösning:

Säkerhet och effekt för Serenase oral lösning hos barn yngre än åldrarna som anges i indikationerna har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 3 år.

Administreringssätt

Tabletter:

Serenase tabletter är för oral användning.

Oral lösning:

Serenase oral lösning är för oral användning. Den kan blandas med vatten för att underlätta dosadministrering, men får inte blandas med någon annan vätska. Den utspädda lösningen måste intas omedelbart.

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 arytmier 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 sju-tion 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.

Kardiovaskulära effekter

QT-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.

Försiktighet bör iaktas för patienter med bradykardi, hjärtsjukdom, ärftlig förekomst av QT-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 QT-förlängning och ventrikulära arytmier utvärderas hos alla patienter. Det rekommenderas att minska dosen vid QT-förlängning, och haloperidol ska sättas ut om QTc-intervallet överskrider 500 ms.

Elektrolyttrubbningar 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 ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Malignt neuroleptikasyndrom

Haloperidol har förknippats med malignt 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, övervägas.

Extrapyramidala symtom

Extrapyramidala symtom kan förekomma (t.ex. tremor, stelhet, hypersalivering, bradykinesi, akatisi, akut dystoni). Haloperidol har satts i samband med akatisi 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 behandlingen med Serenase, men senare debut eller debut efter dosökning har rapporterats. Symtom på dystoni kan omfatta, men är inte begränsade till, torticollis, ansiktsgrimaseri, 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 rutinmässigt som en förebyggande åtgärd. Om det krävs en samtidig behandling med ett antiparkinsonläkemedel kan denna behöva fortgå efter utsättning av Serenase om dess utsöndring är snabbare än för haloperidol för att undvika att extrapyramidala symtom utvecklas eller försämrats. När antikolinerga läkemedel, däribland antiparkinsonläkemedel, administreras samtidigt med Serenase 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 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 och förebyggande åtgärder sätts in.

Behandlingssvar och utsättning

Vid schizofreni kan svaret på behandlingen med antipsykotiska läkemedel vara fördröjt.

Vid utsättning av antipsykotiska läkemedel kan symtom, som står i samband med den bakomliggande sjukdomen, återkomma först efter flera veckor eller månader.

Det har inkommit mycket sällsynta rapporter på akuta utsättningssymtom (däribland illamående, kräkningar och insomni) efter abrupt utsättning av höga doser antipsykotiska läkemedel. Som en förebyggande åtgärd rekommenderas en gradvis utsättning.

Patienter med depression

Det rekommenderas att Serenase 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).

Övergång från mani till depression

Det finns en risk att patienter övergår från mani till depression vid behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom. För att kunna ingripa när sådana övergångar uppstår, är övervakning av patienter vid övergång till en depressiv episod med åtföljande risker som självmordsbeteende viktigt.

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

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

Pediatrik population

Tillgängliga säkerhetsdata för den pediatrika populationen tyder på en risk för att utveckla extrapyramidala symtom, däribland tardiv dyskinesi och sedering. Begränsade långtidssäkerhetsdata finns tillgängliga.

Hjälpämnen i Serenase

Serenase 1 mg tabletter innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, sukras-isomaltasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Serenase oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat (E218) vilket kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Kardiovaskulära effekter

Serenase är kontraindicerat för behandling i kombination med läkemedel som förlänger QT-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 används i kombination med läkemedel kända att orsaka elektrolyttrubbning (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-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 Serenase-dosen ökas efter behov. Efter utsättning av CYP3A4-induceraren kan koncentrationen av haloperidol gradvis öka och därför kan Serenase-dosen 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 metaboliseringen 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 rekommenderas dock att omedelbart avbryta behandlingen.

Motverkan av effekten av antikoagulantien 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, oftast i kombination med andra läkemedel. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd ska man helst undvika att använda Serenase 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 bröstmjolk. 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-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 har en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En viss grad av sederig 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 haloperidol utvärderades 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.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna: extrapyramidal störning (34 %), insomni (19 %), agitation (15 %), hyperkinesi (13 %), huvudvärk (12 %), psykotisk störning (9 %), depression (8 %), viktökning (8 %), tremor (8 %), hypertoni (7 %), ortostatisk hypotoni (7 %), dystoni (6 %) och somnolens (5 %).

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

Tabell 4 anger biverkningarna enligt följande:

- rapporterade i kliniska studier med haloperidol
- rapporterade i kliniska studier med haloperidoldekanoat och hänför sig till den aktiva beståndsdelen
- från erfarenhet efter marknadsintroduktion av haloperidol och haloperidoldekanoat.

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

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100 till < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000 till < 1/100
Sällsynta:	≥ 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 4: Biverkningar

Organsystem-klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni		Pancytopeni Agranulocytos Trombocytopeni Neutropeni
Immunsystemet			Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet				Hyperprolaktinemi	Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon
Metabolism och nutrition					Hypoglykemi

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Agitation Insomni	Psykotisk störning Depression	Förvirrings- tillstånd Förlust av libido Minskad libido Rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Extra- pyramidala symtom Hyperkinesi Huvudvärk	Tardiv dyskinesi Akatisi Bradykinesi Dyskinesi Dystoni Hypokinesi Ökad muskelspännin- g Yrsel Somnolens Tremor	Konvulsioner Parkinsonism Sedering Ofrivilliga rörelser	Malignt neuroleptika- syndrom Motorisk dysfunktion Nystagmus	Akinesi Kugghjulsrigiditet Nedsatt mimik
Ögon		Okulogyrisk kris Synstörning	Dimsyn		
Hjärtat			Takykardi		Ventrikelflimmer Torsade de pointes Ventrikulär takykardi Extrasystole
Blodkärl		Hypotoni Ortostatisk hypotoni			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné	Bronkospasm	Laryngealt ödem Laryngospasm
Magtarmkanalen		Kräkningar Illamående Förstoppning Muntorrhet Hyper- salivation			
Lever och gallvägar		Avvikande leverfunktions prover	Hepatit Gulsot		Akut leversvikt Kolestas
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Fotosensitivitets reaktion Urtikaria Pruritus Hyperhidros		Angioödem Exfoliativ dermatit Leukocytoklastisk vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Torticollis Muskelrigiditet Muskelspasmer Muskulo- skeletal stelhet	Trismus Muskelryckningar	Rhabdomyolys
Njurar och urinvägar		Urinretention			
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktions- organ och bröstkörtel		Erekttil dysfunktion	Amenorré Galaktorré Dysmenorré Bröstmärtor Obehag i brösten	Menorragi Menstruations- rubbnig Sexuell dysfunktion	Priapism Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället			Hypertermi Ödem Gångstörning		Plötslig död Ansiktsödem Hypotermi
Undersökningar		Ökad vikt Minskad vikt		QT-förlängning	

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

Klasseffekter av antipsykotiska läkemedel

Hjärtstillestånd 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

FI-00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 understödande. Effekten av aktivt kol har inte fastställts. 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 parenteral administrering av antiparkinsonmedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Haloperidol är ett neuroleptikum som tillhör butyrofenongruppen. Det 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den genomsnittliga biotillgängligheten av haloperidol efter administrering av tablett eller oral lösning är 60 till 70 %. Maximala plasmakoncentrationer av haloperidol nås vanligtvis inom 2 till 6 timmar efter oral dosering. En hög interindividuell variabilitet i plasmakoncentrationerna har observerats. Steady-state uppnås inom 1 vecka efter påbörjad behandling.

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 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 bröstmjolk.

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 24 timmar (varierande mellan 15 till 37 timmar) efter oral 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 (långsamma CYP2D6-metaboliserare). Minskad enzymaktivitet i CYP2D6 kan leda till ökade koncentrationer av haloperidol. Den interindividuelle 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

Förhållandet mellan dos haloperidol och plasmakoncentration hos vuxna är linjärt.

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 tillbaks 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).

Pediatrisk population

Begränsade data på plasmakoncentrationer finns från pediatrika studier omfattande 78 patienter med varierande störningar (schizofreni, psykotisk störning, Tourettes syndrom, autism) som fick oralt haloperidol i doser upp till max 30 mg/dag. Dessa studier omfattade framförallt barn och ungdomar i åldrarna 2 till 17 år. Plasmakoncentrationerna som uppmättes vid olika tidpunkter och efter olika långa behandlingsperioder var antingen inte detekterbara, eller låg i ett intervall med maximal plasmakoncentration på 44,3 ng/ml. Liksom hos vuxna observerades en hög interindividuell variabilitet i plasmakoncentrationerna. Det fanns en trend mot kortare halveringstider för barn jämfört med vuxna.

I 2 studier på barn som fick behandling med haloperidol mot tics och Tourettes syndrom kunde en positiv effekt relateras till plasmakoncentrationer på 1 till 4 ng/ml.

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 kan ett terapeutiskt svar uppnås 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 mest 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 interindividuelle variabiliteten i farmakokinetiken av haloperidol och förhållandet mellan koncentration och effekt, rekommenderas att den individuella haloperidoldosen justeras baserat på patientens svar där det tas hänsyn till data som indikerar en tidsfördröjning på 5 dagar för att uppnå hälften av maximal terapeutisk effekt. Mätning av haloperidols blodkoncentrationer kan övervägas i enskilda fall.

Kardiovaskulära effekter

Risken för QT-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 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 ökning 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 QT-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 QT-förlängning, gav inte upphov till arytmier. I några djurstudier gav högre intravenösa doser av haloperidol på 1 mg/kg eller mer en QT-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

1 mg tabletter:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Sackaros

Talk

Hydrerad bomullsfröolja.

10 mg tabletter:

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)

Majsstärkelse

Kalciumstearat

Kinolingult (E104).

Oral lösning:

Metylparahydroxibensoat (E218)

Mjölksyra

Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Tabletter:

Ej relevant.

Oral lösning:

Serenase oral lösning kan blandas med vatten för att underlätta dosadministrering, men får inte blandas med någon annan vätska (se avsnitt 4.2).

6.3 Hållbarhet

Tabletter:
3 år.

Oral lösning:
3 år.

Efter första öppnandet: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tabletter:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Oral lösning:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 mg tabletter:
Blisterförpackningar av PVC/aluminium.
Burkar av polypropen.

Blisterförpackningar som innehåller 100 tabletter.

10 mg tabletter:
Blisterförpackningar av PVC/aluminium.
Burkar av polypropen.

Blisterförpackningar eller burkar som innehåller 100 tabletter.

Oral lösning, flaska med oral doseringsspruta:
100 ml bärnstensfärgad glasflaska, med en barnskyddande, manipuleringssäker förslutning av LDPE, och med en 2,5 ml oral doseringsspruta av LDPE som är kalibrerad i milliliter och/eller milligram.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjali, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Serenase 1 mg tablett: 710
Serenase 10 mg tablett: 7601

Serenase oral lösning: 711

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Serenase 1 mg tablett:

Datum för första godkännandet: 09.12.1964

Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

Serenase 10 mg tablett:

Datum för första godkännandet: 05.07.1978

Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

Serenase 2 mg/ml oral lösning:

Datum för första godkännandet: 09.12.1964

Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.11.2023