

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serenase 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 5 mg haloperidolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole vierashiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Serenase injektioneste, liuos on tarkoitettu aikuisille

- psykoottiseen häiriöön tai tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen liittyvän vaikean, akuutin psykomotorisen agitaation nopean hoitotasapainon saavuttamiseen, kun suun kautta otettava hoito ei sovi
- akuuttien sekavuustilojen hoitoon, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua
- lievän ja keskivaikean Huntingtonin korean hoitoon, kun muut lääkevalmisteet eivät ole tehonneet tai potilas ei siedä niitä, ja kun suun kautta otettava hoito ei sovi
- monoterapiana tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa estohoitoon potilaille, joilla on kohtalainen tai suuri leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun riski, kun muut lääkevalmisteet eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä
- yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon, kun muut lääkevalmisteet eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Hoito suositellaan aloittamaan pienellä annoksella, jota on säädettävä potilaan vasteen mukaan, jotta löydetään pienin tehokas annos (ks. kohta 5.2).

Serenase-injektioliuoksen annossuositukset esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Haloperidolin annossuositukset vähintään 18-vuotiaille aikuisille

<p>Psykoottiseen häiriöön tai tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen liittyvän vaikean, akuutin psykomotorisen agitaation nopean hoitotasapainon saavuttaminen tai kun suun kautta otettava hoito ei sovi</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 mg lihakseen.• Hoito voidaan toistaa tunnin välein, kunnes oireet saadaan riittävään hoitotasapainoon.• Useimmille potilaille riittävä annos on enintään 15 mg/vrk. Maksimiannos on 20 mg/vrk.• Serenase-hoidon jatkamista pitää arvioida hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4). Hoito Serenase-injektioliuoksella on lopetettava heti, kun se on kliinisesti aiheellista. Jos jatkohoito on tarpeen, pitää aloittaa hoito suun kautta otettavalla haloperidolilla muuntamalla annos suhteessa 1:1, minkä jälkeen annosta muutetaan kliinisen vasteen mukaan.
<p>Akuuttien sekavuustilojen hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua</p> <ul style="list-style-type: none">• 1–10 mg lihakseen.• Hoito pitää aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. Jos agitaatio jatkuu, annosta pitää säätää 2–4 tunnin välein tehtävin annoslisäyksin maksimiannokseen 10 mg/vrk saakka.
<p>Lievän ja keskivaikean Huntingtonin korean hoitoon, kun muut lääkevalmisteet eivät ole tehonneet tai potilas ei siedä niitä, ja kun suun kautta otettava hoito ei sovi</p> <ul style="list-style-type: none">• 2–5 mg lihakseen.• Hoitoa voidaan toistaa tunnin välein, kunnes oireet saadaan riittävään hoitotasapainoon tai maksimiannokseen 10 mg/vrk saakka.
<p>Monoterapiana tai yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa estohoitoon potilaille, joilla on kohtalainen tai suuri leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun riski, kun muut lääkevalmisteet eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä</p> <ul style="list-style-type: none">• 1–2 mg lihakseen anestesian induktion yhteydessä tai 30 minuuttia ennen anestesian päättymistä.
<p>Yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon, kun muut lääkevalmisteet eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä</p> <ul style="list-style-type: none">• 1–2 mg lihakseen.

Hoidon lopettaminen

Haloperidolihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden haloperidolihoitoon aloitusannokseksi suositellaan puolet aikuisten pienimmästä annoksesta.

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

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, ja lisäannoksia annetaan ja annosta säädetään potilaan vasteen mukaisesti (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta haloperidolin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Haloperidoli metaboloituu voimakkaasti maksassa, joten aloitusannos suositellaan puolittamaan. Lisäannoksia voidaan antaa ja annosta voidaan säätää potilaan vasteen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Serenase-injektioliuos suositellaan antamaan vain lihakseen (ks. kohta 4.4). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Serenase-injektioliuoksen käsittelyyn.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- koomatila
- keskushermostolama
- Parkinsonin tauti
- Lewyn kappale -dementia
- etenevä supranukleaarinen halvaus
- tiedossa oleva QTc-ajan pidentyminen tai synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä
- äskettäinen akuutti sydäninfarkti
- kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta
- aiemmat 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 varoitukset

Iäkkäiden dementiaipotilaiden 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) analyysistä 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.

Serenase-injektioliuos ei ole tarkoitettu dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

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.

Serenase-injektioliuosta suositellaan antamaan vain lihakseen. Jos valmiste kuitenkin annetaan laskimoon, potilaan EKG:tä on seurattava jatkuvasti QTc-ajan pitenemisen ja kammioperäisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi.

Hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen, jos potilaalla on bradykardiaa, sydänsairaus, suvussa on aiemmin ollut 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 valmisteen antamista lihakseen suositellaan rekisteröimään EKG. Kaikkien potilaiden EKG-seurannan tarve QTc-ajan pidentymisen ja kammioperäisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi on arvioitava hoidon aikana, mutta lihakseen toistuvasti annettavien annosten yhteydessä suositellaan jatkuvaa EKG-seurantaa. Serenase-injektioliuosta leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon tai hoitoon saavien potilaiden EKG:tä suositellaan seuraamaan 6 tunnin ajan valmisteen annon jälkeen.

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 seurantaa suositellaan siksi ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

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

Aivoverenkiertoon liittyvät tapahtumat

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

Maligni neuroleptioireyhtymä

Haloperidoliin on liittynyt malignia neuroleptioireyhtymää. Se on harvinainen idiosynkraattinen tila, jolle on tyypillistä hypertermia, yleistynyt lihasjäykkyys, autonominen instabiliteetti, tajunnan vaihtelut ja suurentuneet seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuudet. Tämän oireyhtymän varhaisoire on

usein hypertermia. Hoito psykoosilääkkeillä on lopetettava heti, ja tarkoituksenmukainen elintoimintoja tukeva hoito sekä potilaan tilan huolellinen valvonta on aloitettava.

Tardiivi dyskinesia

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

Ekstrapyramidaalioireet

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

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

Ekstrapyramidaalioireiden hoitoon voidaan tarpeen mukaan määrätä antikolinergisia parkinsonismilääkkeitä, mutta niiden määräämistä 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, parkinsonismilääkkeet mukaan lukien, annetaan samanaikaisesti Serenase-valmisteen kanssa.

Epileptiset kohtaukset/kouristukset

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

Maksa ja sappi

Haloperidoli metaboloituu maksassa, joten maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannos kehoitetaan puolittamaan 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 prolaktiini riippuvaisia 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

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

- ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (esim. disopyramidi, kinidiini)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, dofetilidi, dronedaroni, ibutilidi, sotaloli)

- tietyt masennuslääkkeet (esim. sitalopraami, essitalopraami)
- tietyt antibiootit (esim. atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini, telitromysiini)
- muut psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinijohdokset, sertindoli, pimotsidi, tsiprasidoni)
- tietyt sienilääkkeet (esim. pentamidiini)
- tietyt malarialääkkeet (esim. halofantriini)
- tietyt maha-suolikanavan lääkkeet (esim. dolasetroni)
- tietyt syöpälääkkeet (esim. toremifeeni, vandetanibi)
- tietyt muut lääkevalmisteet (esim. bepridiili, metadoni).

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

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

Lääkevalmisteet, jotka saattavat suurentaa haloperidolipitoisuuksia plasmassa

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

- CYP3A4:n estäjät – alpratsolaami, fluvoksamiini, indinaviiri, 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 lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Yhdistelmäkäytössä CYP3A4:n indusorien kanssa suositellaan, että potilasta seurataan ja Serenase-annosta suurennetaan siten kuin katsotaan tarpeelliseksi. Kun CYP3A4:n indusorin käyttö lopetetaan, haloperidolipitoisuus saattaa suurentua vähitellen, joten Serenase-annosta saattaa olla tarpeen pienentää.

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

Haloperidolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

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

Haloperidoli saattaa antagonisoida levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutusta.

Haloperidoli on CYP2D6:n estäjä. Haloperidoli estää 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 gonadotropiinin vapauttajahormonin (GnRH) erittymistä hypotalamuksesta, jolloin gonadotropiinin erittyminen aivolisäkkeestä vähenee. Tämä saattaa estää lisääntymistoimintoja heikentämällä steroidogeneesiä sekä mies- että naispotilaiden sukupuolirauhasissa (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Lisäksi 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 2 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 2. 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
Psykkiset häiriöt	Agitaatio Unettomuus	Psykoottiset häiriöt Masennus	Sekavuustila Sukupuolinen haluttomuus Sukupuolivietin heikkeneminen Levottomuus		
Hermosto	Ekstrapyramidaalihäiriö Hyperkinesia Päänsärky	Tardiivi dyskinesia Akatisia Bradykinesia Dyskinesia Dystonia Hypokinesia Hypertonia Heitehuimaus Uneliaisuus Vapina	Kouristukset Parkinsonismi Sedaatio Tahdosta riippumattomat lihassupistukset	Maligni neuroleptioireyhtymä Motorinen toimintahäiriö Silmävärve	Akinesia Hammasratasilmä Kasvojen ilmeettömyys
Silmät		Okulogyyrinen 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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatus-elimistö		Oksentelu Pahoinvointi Ummetus Suun kuivuminen Syljen liikaeritys			
Maksa ja sappi		Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	Hepatiitti Ikterus		Akuutti maksan vajaatoiminta Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma	Valoyliherkkyysreaktio Nokkosihottuma Kutina Liikahikoilu		Angioedeema Kesivä ihotulehdus Leukosytoklastinen vaskuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos			Tortikollisyys Lihaskouristukset Luurankolihasstenkankeus	Leukalukko Lihasnäkökyky	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsauampi			
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6).
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriö	Amenorrea Galaktoria 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 (kammiövärinää, kammiotakykardiaa), kääntyvien kärkien takykardiaa ja äkkikuolemia.

Psykoosilääkkeiden luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytössä on raportoitu sydänpysähdyksiä.

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia, myös keuhkoembolioita ja syviä laskimotukoksia. Esintyvyys 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. Yliannoksen hoitoon ei suositella dialyysiä, koska se poistaa elimistöstä vain hyvin pieniä haloperidolimääriä (ks. kohta 5.2).

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

EKG:tä ja elintoimintoja suositellaan seuraamaan ja jatkamaan 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 dopamiinisalpaus vaikuttaa tyvitumakkeisiin (nigrostriataaliratoihin). Haloperidoli aiheuttaa tehokkaan psykomotorisen sedaation, mikä selittää sen suotuisan vaikutuksen manian ja muiden agitaatiotilojen hoidossa.

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

Hyperprolaktinemia aiheutuu haloperidolin antidopaminergisistä vaikutuksista aivolisäkkeen etuosan laktotroopeihin, sillä prolaktiinierityksen dopamiinivälitteinen tooninen inhibiioiva vaikutus estyy. Antidopaminerginen vaikutus area postrema kemoreseptorivyöhykkeeseen selittää lisäksi haloperidolin oksentelua ja pahoinvointia estävän vaikutuksen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Lihakseen annettu haloperidoli imeytyy täydellisesti. Haloperidolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 20–40 minuutin kuluessa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Lihakseen annetun haloperidolin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 21 tuntia (vaihteluväli 13–36 tuntia). Laskimon ulkopuolelle annetun haloperidolin näennäinen puhdistuma on 0,9–1,5 l/h/kg, mutta CYP2D6:n välityksellä heikosti metaboloivilla se on alentunut. CYP2D6-entsyymin vähentynyt aktiivisuus saattaa suurentaa haloperidolipitoisuuksia. Skitsofreniapotilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin, että haloperidolin puhdistuman vaihtelu yksilöiden välillä (variaatiokerroin, %) on 44 %. Laskimoon annetusta haloperidoliannoksesta

21 % eliminoitui ulosteisiin ja 33 % virtsaan. Alle 3 % annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Haloperidoliannoksen ja aikuisten plasmassa olevan pitoisuuden välillä on lineaarinen suhde.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Terapeuttiset pitoisuudet

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

Skitsofreniapotilaiden ensipsykoosin yhteydessä hoitovaste saavutetaan 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 eläimille 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

Maitohappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

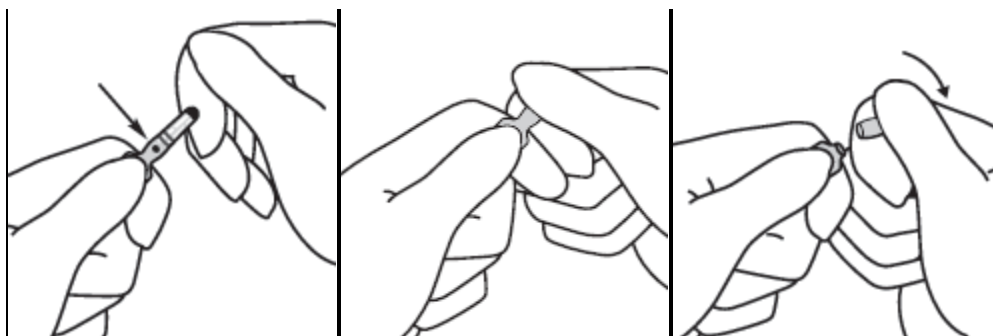
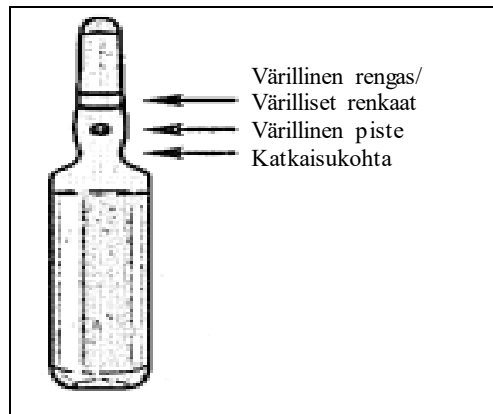
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml liuosta ruskeassa lasiampullissa.
Pakkauksessa 5 x 1 ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.12.1964
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.07.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.11.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serenase 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 5 mg haloperidol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning, fri från synliga främmande partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Serenase injektionsvätska, lösning, är avsett för vuxna för:

- Snabb kontroll av svår, akut psykomotorisk agitation i samband med maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I eller psykos när peroral behandling inte är lämplig.
- Akut behandling av konfusion när icke-farmakologisk behandling har prövats men inte varit tillräcklig.
- Behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras, och när peroral behandling inte är lämplig.
- Profylaktisk behandling till patienter med måttlig till hög risk för postoperativt illamående och kräkningar, i mono-eller kombinationsbehandling, när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.
- Kombinationsbehandling vid postoperativt illamående och kräkningar när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

En låg startdos rekommenderas vilken ska justeras enligt patientens svar för att kunna fastställa lägsta möjliga effektiva dos (se avsnitt 5.2).

Dosrekommendationerna för Serenase injektionsvätska, lösning redovisas i tabell 1.

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

<p>Snabb kontroll av svår, akut psykomotorisk agitation i samband med maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I eller psykos när peroral behandling inte är lämplig</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 mg intramuskulärt.• Kan upprepas varje timme tills tillräcklig symtomkontroll har uppnåtts.• Hos en majoritet av patienterna är doser på upp till 15 mg/dag tillräckliga. Den maximala dosen är 20 mg/dag.• Fortsatt behandling med Serenase bör utvärderas tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.4). Behandlingen med Serenase injektionsvätska, lösning, ska sättas ut så fort det är kliniskt indicerat. Vid behov av ytterligare behandling bör oralt haloperidol påbörjas med en dosomvandling av 1:1 följt av dosjustering enligt kliniskt svar.
<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 intramuskulärt.• Behandlingen bör påbörjas med lägsta möjliga dos och dosen bör justeras i steg om 2- till 4-timmarsintervall om agitation kvarstår med upp till maximalt 10 mg/dag.
<p>Behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom när andra läke medel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras, och när peroral behandling inte är lämplig</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 till 5 mg intramuskulärt.• Kan upprepas varje timme tills tillräcklig symtomkontroll har uppnåtts eller upp till maximalt 10 mg/dag.
<p>Profylaktisk behandling till patienter med måttlig till hög risk för postoperativt illamående och kräkningar, i mono- eller kombinationsbehandling, när andra läke medel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 till 2 mg intramuskulärt, vid induktion eller 30 minuter före anestesiens slut.
<p>Kombinationsbehandling vid postoperativt illamående och kräkningar när andra läke medel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 till 2 mg intramuskulärt.

Utsättning av behandling

Gradvis utsättning av haloperidol rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Rekommenderad startdos hos äldre patienter är halva den lägsta vuxendosen.

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

Den maximala dosen är 5 mg/dag.

Doser över 5 mg/dag 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 ytterligare doser administrerade och justerade enligt patientens svar (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det har inte undersökts om nedsatt leverfunktion påverkar haloperidols farmakokinetik. Eftersom haloperidol i stor utsträckning metaboliseras i levern, rekommenderas en halvering av startdosen. Ytterligare doser kan administreras och justeras enligt patientens svar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Serenase injektionsvätska, lösning, rekommenderas endast för intramuskulär användning (se avsnitt 4.4). Anvisningar om hantering av Serenase injektionsvätska, lösning finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Ökad dödlighet hos äldre personer med demens

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

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

6 månader. I vilken utsträckning detta samband kan tillskrivas läkemedlet, respektive bero på patientens egenskaper, är ännu inte klarlagt.

Serenase injektionsvätska, lösning är inte indicerat för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

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.

Serenase injektionsvätska, lösning rekommenderas endast för intramuskulär administrering. Om det administreras intravenöst, ska kontinuerlig EKG-övervakning av förlängning av QT-intervallet och ventrikulära arytmier utföras.

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 intramuskulär dosering. Vid behandlingen ska behovet av fortsatt EKG-monitorering för QT-förlängning och ventrikulära arytmier utvärderas hos alla patienter, men kontinuerlig EKG-övervakning rekommenderas vid upprepade intramuskulära doser. EKG-övervakning av patienterna rekommenderas i upp till 6 timmar efter administrering av Serenase injektionsvätska, lösning, som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Under behandlingen rekommenderas att minska dosen vid QT-förlängning, och haloperidol ska sättas ut om QTc-intervallet överskrider 500 ms.

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

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

Cerebrovaskulära händelser

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

Maligt neuroleptikasyndrom

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

Tardiv dyskinesi

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

Antipsykotiska läkemedel kan ge hormonella effekter såsom hyperprolaktinemi, som kan orsaka galaktorré, gynecomasti 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 sätts 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.

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 elektrolytrubbning (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan höja plasmakoncentrationerna av haloperidol

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

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

Denna lista är inte heltäckande.

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

Det rekommenderas att patienter som tar haloperidol samtidigt med sådana läkemedel följs upp noga för tecken eller symtom på ökade eller fördröjda farmakologiska effekter av haloperidol, och att Serenase-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 antikoagulantia 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 sedering och nedsatt vakenhet kan förekomma, särskilt vid högre doser och i början av behandlingen, vilket kan förstärkas av alkohol. Det rekommenderas att patienter uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner under behandlingen tills deras känslighet har fastställts.

4.8 Biverkningar

Säkerheten för 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 2 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:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	Kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

Tabell 2: 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 (SIADH)
Metabolism och nutrition					Hypoglykemi
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 muskel-spänning Yrsel Somnolens Tremor	Konvulsioner Parkinsonism Sedering Ofrivilliga rörelser	Malignt neuroleptika-syndrom Motorisk dysfunktion Nystagmus	Akinesi Kuggghjulsrigiditet Nedsatt mimik
Ögon		Okulogyrisk kris Synstörning	Dimsyn		
Hjärtat			Takykardi		Ventrikelflimmer Torsade de pointes Ventrikulär takykardi Extrasystole
Blodkärl		Hypotoni Ortostatisk hypotoni			
Andningsvägar, bröstorg 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

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Fotosensitivitet 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)
Reproduktions- organ och bröstkörtel		Erektill dysfunktion	Amenorré Galaktorré Dysmenorré Bröstmärtor Obehag i brösten	Menorragi Menstruations- rubbnings- 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. Hälsa- 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 understödjande. Dialys rekommenderas inte för behandling av överdosering eftersom det endast avlägsnar mycket små mängder av haloperidol (se avsnitt 5.2).

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

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

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

I fall av allvarliga extrapyramidala reaktioner rekommenderas 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. Dessutom förklaras effekten på illamående och kräkningar av den antidopaminerga effekten på kemoreceptor-triggerzonen i area postrema.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intramuskulär administrering absorberas haloperidol fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer av haloperidol nås inom 20 till 40 minuter.

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 bröstmjölk.

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 21 timmar (varierande mellan 13 till 36 timmar) efter intramuskulär administrering. Clearance av haloperidol efter extravaskulär administrering varierar mellan 0,9 till 1,5 l/h/kg och är reducerad hos personer med nedsatt CYP2D6 enzymaktivitet (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 tillbaka till haloperidol inte helt uteslutas. Även om nedsatt njurfunktion inte förväntas ha någon klinisk relevant påverkan på elimineringen av haloperidol, bör försiktighet iaktas för patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt för dem med svår nedsättning på grund av haloperidols långa halveringstid och dess reducerade metabolit, och möjligheten till ackumulering (se avsnitt 4.2).

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

Nedsatt leverfunktion

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

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Terapeutiska koncentrationer

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

Hos patienter med en första episod av schizofreni 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, är det rekommenderat att justera den individuella haloperidoldosen 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

Mjölksyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

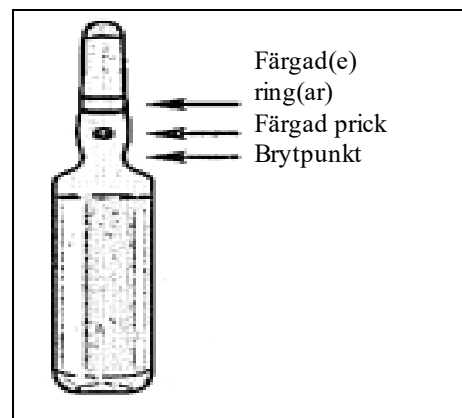
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

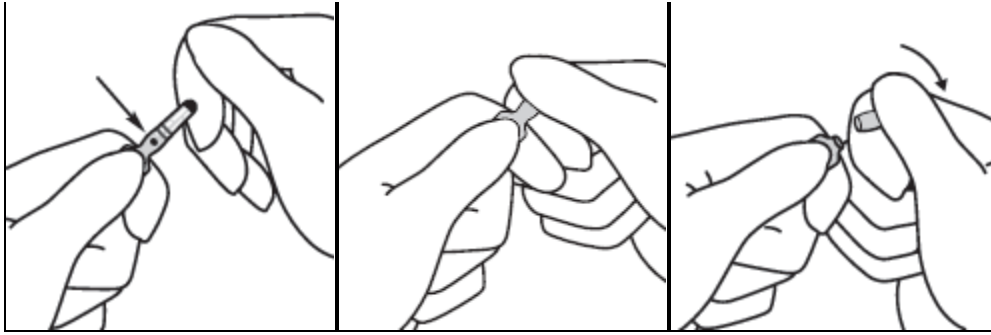
6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning i en bärnstensfärgad glasampull.
Förpackningar med 5 x 1 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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





Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

712

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 09.12.1964
Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.11.2023