

## **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 tyyppin 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-injektiooliuoksen annossuositukset esitetään taulukossa 1.

## Taulukko 1. Haloperidolin annossuositukset vähintään 18-vuotiaille aikuisille

<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 mg lihakseen.</li><li>• Hoito voidaan toistaa tunnin välein, kunnes oireet saadaan riittävään hoitotasapainoon.</li><li>• Useimmille potilaille riittävä annos on enintään 15 mg/vrk. Maksimiannos on 20 mg/vrk.</li><li>• 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.</li></ul>
<p><b>Akuuttien sekavuustilojen hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1–10 mg lihakseen.</li><li>• Hoito pitää aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella. Jos agitaatio jatkuu, annosta pitää säätää 2–4 tunnin välein tehtävin annoslisäyksin maksimiannokseen 10 mg/vrk saakka.</li></ul>
<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2–5 mg lihakseen.</li><li>• Hoitoa voidaan toistaa tunnin välein, kunnes oireet saadaan riittävään hoitotasapainoon tai maksimiannokseen 10 mg/vrk saakka.</li></ul>
<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1–2 mg lihakseen anestesian induktion yhteydessä tai 30 minuuttia ennen anestesian päättymistä.</li></ul>
<p><b>Yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon, kun muut lääkevalmisteet eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1–2 mg lihakseen.</li></ul>

### Hoidon lopettaminen

Haloperidolihoito suositellaan lopettamaan vähitellen (ks. kohta 4.4).

### Eriyiset 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 kammiooperäiset rytmihäiriöt tai kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes)
- korjaamaton hypokalemia
- samanaikainen hoito QT-aikaa pidentävillä lääkevalmisteilla (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus

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

Psykoosilääkkeitä dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon saaneilla iäkkäillä potilailla on tavallista suurempi kuolemanriski. Pääasiassa atyyppisiä psykoosilääkkeitä saaneilla potilailla tehtyjen seitsemäntoista lumekontrolloidun tutkimuksen (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 infektioihin liittyviä (esim. keuhkokuume). Havainnointitutkimukset viittaavat siihen, että iäkkäiden potilaiden haloperidolihoitoon liittyy myös kuolleisuuden lisääntymistä. Tällainen yhteys saattaa olla haloperidolilla voimakkaampi kuin atyyppisillä psykoosilääkkeillä, se on suurimmillaan ensimmäiset

30 päivää hoidon aloittamisen jälkeen ja säilyy vähintään 6 kuukauden ajan. Sitä ei ole vielä selvitetty, missä määrin tämä liittyy lääkevalmisteeseen tai toisaalta potilaan ominaisuuksiin liittyviin sekoittaviin tekijöihin.

Serenase-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 kehotetaan 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 Serenase, 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 tehtyt

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 prolaktiiniiriippuvaisia kasvaimia (ks. kohta 5.3).

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

### Laskimoveritulppa

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimoveritulppatapauksia. Psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimoveritulpan riskitekijöitä, joten kaikki mahdolliset laskimoveritulpan riskitekijät on tunnistettava ennen Serenase-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.

Suuriannoksisen 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 elektrolyyttitasapainon häiriöitä (ks. kohta 4.4).

#### Lääkevalmisteet, jotka saattavat suurentaa haloperidolipitoisuuksia plasmassa

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

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

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

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

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

#### Lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää haloperidolipitoisuuksia plasmassa

Haloperidolin samanaikainen käyttö CYP3A4-entsyymin voimakkaiden induosorien 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (yli 400 raskaudesta) haloperidolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Sikiöaikaisen haloperidolialtistuksen jälkeisistä syntymävioista on kuitenkin yksittäisiä tapauselostuksia, jotka koskevat 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 haloperidolidekanaoaatin turvallisuutta arvioitiin kolmessa vertailututkimuksessa (yhdessä tutkimuksessa haloperidolidekanaoaattia verrattiin flufenatsiiniin, ja kahdessa tutkimuksessa haloperidolidekanaoaattia verrattiin suun kautta otettavaan haloperidoliin), yhdeksässä avoimessa tutkimuksessa ja yhdessä annosvastetutkimuksessa, joihin osallistui 410 potilasta.

Taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset seuraavasti:

- haloperidolilla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolidekanaoaatilla ja sen aktiivisella osalla kliinisissä tutkimuksissa raportoidut
- haloperidolin ja haloperidolidekanaoaatin 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:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100 – < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 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
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia		Pansytopenia Agranulosytoosi Trombosytopenia Neutropenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio
<b>Umpieritys</b>				Hyperprolaktinemia	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis (SIADH)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>					Hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Agitaatio Unettomuus	Psykoottiset häiriöt Masennus	Sekavuustila Sukupuolinen haluttomuus Sukupuolivietin heikkeneminen Levottomuus		
<b>Hermosto</b>	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 Hammasratasilmio Kasvojen ilmeettömyys
<b>Silmät</b>		Okulogyriinen kriisi Näköhäiriö	Näön sumeneminen		
<b>Sydän</b>			Takykardia		Kammiovärinä Kääntyvien kärkien takykardia Kammiotakykardia Sydämen lisälyönnit
<b>Verisuonisto</b>		Hypotensio Ortostaattinen hypotensio			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengenahdistus	Bronkospasmi	Kurkunpään turvotus Kurkunpään kouristus

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

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

#### Psykoosilääkkeiden luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytössä on raportoitu sydänpysähdyksiä.

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja löydökset

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

Äärimmäisissä tapauksissa potilas vaikuttaa olevan koomassa, johon liittyy hengityslamaa ja hypotensiota, joka voi olla riittävän vaikea-asteista, jotta 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 inhibiitiovaikutus estyy. Antidopaminerginen vaikutus area postrema kemoreseptorivyöhykkeeseen selittää lisäksi haloperidolin oksentelua ja pahoinvointia estävän vaikutuksen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

### Eliminaatio

Lihakseen 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 D<sub>2</sub>-reseptorimiehityksen mittausten perusteella ja olettaen, että D<sub>2</sub>-reseptorimiehitys 60–80 % on tarkoituksenmukaisin hoitovasteen saavuttamisen ja ekstrapyramidaalioireiden rajoittamisen kannalta. Tämän suuruiset pitoisuudet saadaan keskimäärin annoksilla 1–4 mg/vrk.

Haloperidolin farmakokinetiikassa ja pitoisuus-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**

Maitohappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

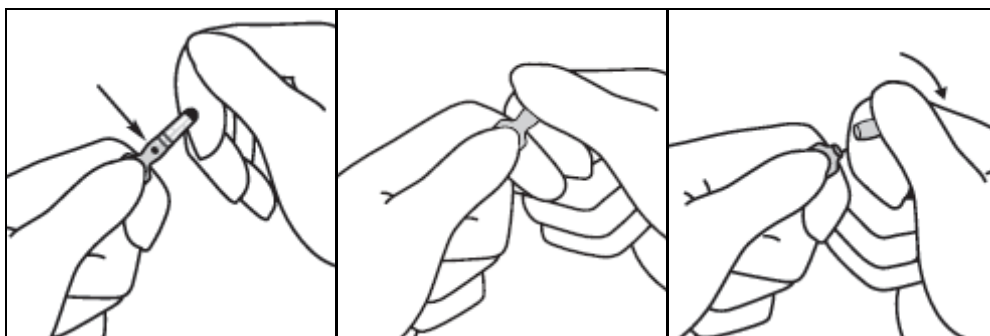
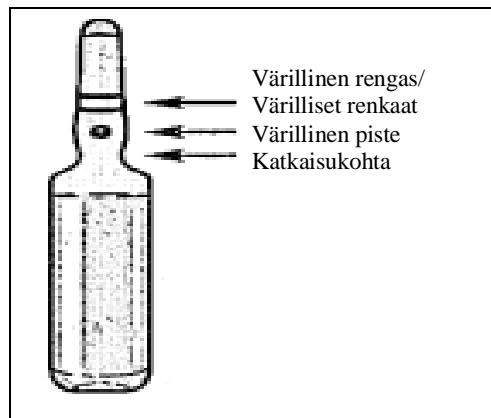
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## 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

Janssen-Cilag Oy  
PL 15  
02621 Espoo

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

712

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.12.1964  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.07.2008

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2021