

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 mg/ml injektioliuos:
1 ml injektioliuosta sisältää 70,52 mg haloperidolidekanaoaattia, mikä vastaa 50 mg:aa haloperidoliemästä.

100 mg/ml injektioliuos:
1 ml injektioliuosta sisältää 141,04 mg haloperidolidekanaoaattia, mikä vastaa 100 mg:aa haloperidoliemästä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

50 mg/ml ja 100 mg/ml injektioliuos:
1 ml injektioliuosta sisältää 15 mg bentsyylialkoholia ja enintään 1 ml:n seesamiöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa ja annos titrata tiiviissä kliinisessä seurannassa.

Annostus

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

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

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Taulukko 1. Haloperidolidekanoaatin annossuositukset vähintään 18-vuotiaille aikuisille

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Taulukko 2. Haloperidolidekanaoatin annossuositukset iäkkäille potilaille

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

Iäkkäiden dementiapotilaiden lisääntynyt kuolleisuus

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

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

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

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Haloperidolin käytön yhteydessä on raportoitu äkkikuolemien lisäksi QTc-ajan pitenemistä ja/tai 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 depot -injektionestettä ei saa antaa laskimoon.

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

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

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

Elektrolyyttitasapainon häiriöt, kuten hypokalemia ja hypomagnesemia, lisäävät kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä, joten ne on korjattava ennen kuin haloperidolihoito aloitetaan. Elektrolyyttien 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 häirtäytymien riski lisääntyi noin kolminkertaiseksi. Havainnointitutkimuksissa verrattiin aivohalvauksen esiintyvyyttä psykoosilääkkeille altistuneilla iäkkäillä potilailla aivohalvauksen esiintyvyyteen potilailla, jotka eivät olleet altistuneet tällaisille lääkevalmisteille. Psykoosilääkkeille altistuneilla potilailla aivohalvauksen todettiin lisääntyneen. Esiintyvyyden lisääntyminen saattaa olla suurempaa kaikkien butyrofenonien, haloperidoli mukaan lukien, käytössä. Lisääntyneen riskin mekanismia ei tunneta. Riskin lisääntymistä muissa potilasryhmissä ei voida sulkea pois. Serenase depot -injektioliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Maligni neuroleptioireyhtymä

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

Tardiivi dyskinesia

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

Ekstrapyramidaalioireet

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

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

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

Epileptiset kohtaukset/kouristukset

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

Maksa ja sappi

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

Umpieritysjärjestelmä

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

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

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

Laskimoveritulppa

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

Hoidon aloitus

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

Masennuspotilaat

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

Hitaat CYP2D6-metaboloijat

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

Serenase depot -injektioliuoksen apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

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

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

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

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

Lääkevalmisteet, jotka saattavat suurentaa haloperidolipitoisuuksia plasmassa

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

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

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

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

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

Lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää haloperidolipitoisuuksia plasmassa

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

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

Tämä luettelo ei ole täydellinen.

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

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

Haloperidolin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

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

Haloperidoli saattaa antagonisoida levodopan ja muiden dopamiiniagonistien vaikutusta.

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

Muun tyyppiset yhteisvaikutukset

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

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

Haloperidolin on raportoitu estävän fenindionin antikoagulanttivaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Serenase depot -injektioliuoksella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Etenkin suurilla annoksilla ja hoidon alussa saattaa esiintyä jonkinasteista sedaatiota tai vireystilan heikentymistä. 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

Haloperidolidekanaaatin turvallisuutta arvioitiin kolmessa vertailututkimuksessa (yhdessä tutkimuksessa haloperidolidekanaaattia verrattiin flufenatsiiniin, ja kahdessa tutkimuksessa

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

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

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

Taulukossa 3 luetellaan haittavaikutukset seuraavasti:

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

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

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

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

Taulukko 3. Haittavaikutukset

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

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus				
	Yleisyys				
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos					Angioedeema Kesivä ihotulehdus Leukosytoklastinen vaskuliitti Valoyliherkkyys-reaktio Nokkosihottuma Kutina Ihottuma Liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskramppi			Rabdomyolyyysi Tortikollis Leukalukko Lihaskouristukset Lihaskrämpit Luumenostion kankeus
Munuaiset ja virtsatie					Virtsaputki
Raskauteen, synnytykseen ja perinataali-kauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitus-oireyhtymä (ks. kohta 4.6).
Sukupuolielimet ja rinnat		Sukupuolitoimintojen häiriöt			Priapismi Amenorrea Galaktoria Dysmenorrea Menorragia Erektiohäiriö Gynekoma Kuukautishäiriö Rintarauhaskipu Epämukavat tuntemukset rinnoissa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektio-kohtien reaktiot			Äkkikuolema Kasvojen turvotus Turvotus Hypertermia Hypotermia Kävelyhäiriöt Injektio-kohtien absessi
Tutkimukset		Painon nousu			EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen Painon lasku

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

Psykoosilääkkeiden luokkavaikutukset

Psykoosilääkkeiden käytössä on raportoitu sydänpysähdyksiä.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Oireet ja löydökset

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

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

Hoito

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Haloperidoli salpaa mesolimbisen radan dopaminergistä signaalinvälitystä ja estää siten harhaluuloja ja hallusinaatioita. Keskushermoston dopamiinisalpaus vaikuttaa tyvitumakkeisiin (nigrostriataaliratoihin). Haloperidoli aiheuttaa 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, parkinsonismi).

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

Kliiniset tutkimukset

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuu aikuisilla keskimäärin noin 88–92 % haloperidolista. Plasman proteiineihin sitoutumisessa on suurta vaihtelua yksilöiden välillä. Haloperidoli jakautuu nopeasti eri kudoksiin ja elimiin, minkä osoittaa suuri jakautumistilavuus (laskimoon annettuna keskimäärin 8–21 l/kg). Haloperidoli läpäisee helposti veri-aivoesteet. 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 haloperidolidekanaoattina annetun haloperidolin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3 viikkoa, joka on pidempi kuin dekanaoattisuolattomilla muodoilla, sillä suun kautta otetun haloperidolin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 24 tuntia ja lihakseen annetun 21 tuntia.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Terapeuttiset pitoisuudet

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

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

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

Kardiovaskulaariset vaikutukset

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

Ekstrapyramidaalioireet

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi, seesamiöljy.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

50 mg/ml injektiooliuos:

1 ml tai 3 ml injektiooliuosta ruskeassa lasiampullissa.

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

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

100 mg/ml injektiooliuos:

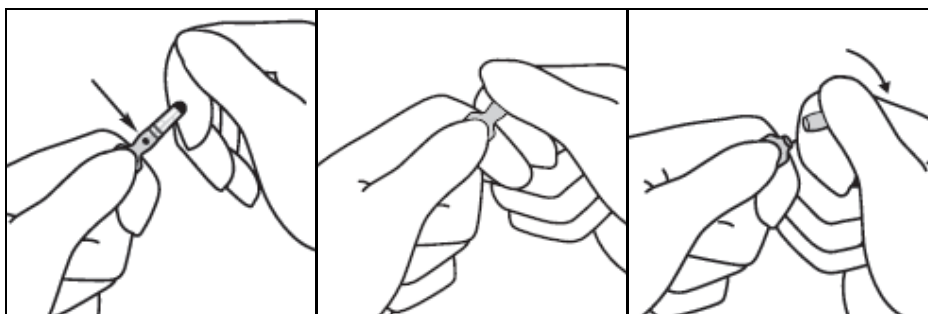
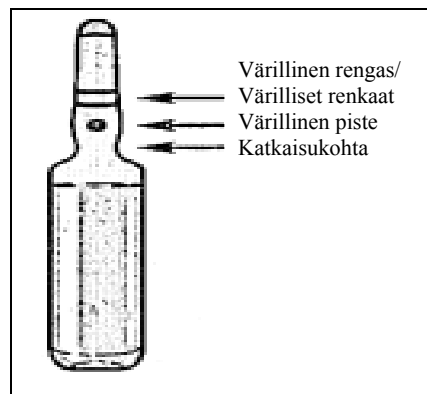
1 ml injektiooliuosta ruskeassa lasiampullissa.

1 tai 5 ampullin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie 2
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.3.2019