

3.11.2011

1(2)

FI DDL 04/2011

VALMISTEYHTEENVEDON PÄIVITYS SERENASE 5 mg/ml injektioneste, liuos (haloperidoli)

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Janssen-Cilag Oy tiedottaa tärkeästä muutoksesta SERENASE 5 mg/ml injektionesteen tuotetiedoissa: **anto laskimoon (i.v.) on poistettu antotapasuosituksista**, ja valmistetta suositellaan annettavaksi vain lihakseen (i.m.).

Nykyisten farmakokineettisten, kliinisten ja turvallisuuteen liittyvien tietojen perusteella parenteraalisesti annetun haloperidolin hyöty-haittasuhde paranee, kun valmisteyhteenvedon antotapasuosituksista poistetaan anto laskimoon. Tämä suositus perustuu tunnettuihin riskeihin, jotka liittyvät haloperidolin laskimoon antamiseen ja tietoon siitä, ettei valmisteyhteenvedossa suositeltua EKG-monitorointia aina tehdä laskimoannon yhteydessä. Lisäksi laskimoon annettavan haloperidoli-injektion annostussuosituksen perustaksi ei ole riittävästi tutkimustietoa ja vaihtoehtoja on olemassa.

Samalla myös ihonalainen anto (s.c.) on poistettu antotapasuosituksista, koska yrityksellä ei ole riittäviä tietoja SERENASE injektionesteen ihonalaisen annon turvallisuudesta ja tehosta voidakseen suositella tätä antotapaa.

Valmisteyhteenvedon antotapasuosituksiin liittyvät osat on päivitetty seuraavasti:

Annostus ja antotapa

Serenase 5 mg/ml injektioneste annetaan lihakseen.

Seuraavassa esitetyt annostukset ovat keskimääräisiä. Annoksen määrittelyssä on aina pyrittävä yksilölliseen annostukseen potilaan vasteen mukaisesti. Tämä tarkoittaa yleensä suurempaa annostusta akuutissa vaiheessa ja annoksen vähittäistä pienentämistä ylläpitovaiheessa pienimpään mahdolliseen tehokkaaseen annokseen. Suuria annoksia pitäisi käyttää vain tapauksissa, joissa potilaan hoitovaste pieniin annoksiin on huono.

Aikuiset:

Antipsykoottisena lääkkeenä:

Akuutti vaihe: Hoito voidaan aloittaa 5-10 mg **i.v., s.c., tai** i.m. tai p.o. annolla, joka voidaan toistaa tunnin välein kunnes oireet on saatu riittävään hallintaan tai kunnes 60 mg:n maksimivuorokausiannos on saavutettu.

Krooninen vaihe: Keskimääräinen annos on 2-6 mg/vrk.

Psykomotorisena säätelijänä:

Akuutti vaihe: 5 mg **i.v., s.c. tai** i.m. Poikkeustapauksissa saattaa olla tarpeen antaa toinen 5 mg:n annos 1/2 tuntia ensimmäisen jälkeen, tarvittaessa 60 mg:aan/vrk asti.

Krooninen vaihe: Keskimääräinen vrk-annos on 2-6 mg.

Ekstrapyramidaalisten pakkoliikkeiden hoidossa annos on yleensä 1-5 mg/vrk.

Antiemeettinä:

5 mg **i.v. tai** i.m. Postoperatiivisen oksentelun ennaltaehkäisyssä 2,5-5 mg **i.v. tai** i.m. toimenpiteen lopussa.

3.11.2011

2(2)

FI DDL 04/2011

Vanhukset

Hoito tulee aloittaa puolella aikuisten tavanomaisesta annoksesta, jonka jälkeen annosta voidaan säätää tarpeen mukaan.

Lapset

0,1 mg/3 painokg kolme kertaa vuorokaudessa, annosta voidaan säätää tarpeen mukaan.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

.../...

Koska haloperidolihoiton aikana on todettu QT-ajan pitenemistä, haloperidolia tulee antaa varoen potilaille, joilla on QT-aikaa pidentäviä tautitiloja (pitkän QT:n oireyhtymä, hypokalemia, elektrolyyttihäiriö, lääkehoito QT-aikaa pidentävillä aineilla (ks. kohta 4.5), sydän- ja verisuonitauti, suvussa esiintynyt QT-ajan pidentymistä) etenkin silloin kun haloperidolia annetaan parenteraalisesti. QT-ajan pidentymisen ja/tai kammioperäisten rytmihäiriöiden riski voi kasvaa kun haloperidolia käytetään suurempina annoksina (ks. kohdat 4.8 ja 4.9) tai parenteraalisesti, etenkin laskimonsisäisen käytön yhteydessä. Jos haloperidolia annetaan laskimonsisäisesti, säännöllisiä EKG-tutkimuksia on tehtävä jatkuva EKG-seuranta on tarpeen QT-ajan pidentymisen ja vaikeiden sydämen rytmihäiriöiden selvittämiseksi varalta.

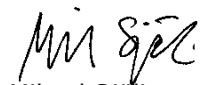
Serenase 5 mg/ml injektioneste annetaan lihakseen.

Valmisteyhteenvetopäivitykseen sisältyi myös muita muutoksia. Täydellinen valmisteyhteenveto toimitetaan ohessa ja löytyy myös osoitteesta www.janssen-cilag.fi

Jos haluatte asiasta lisätietoja, ottakaa yhteys lääketieteelliseen asiakaspalveluumme (puh. 020 753 1300, sähköposti jacfi@its.jnj.com).

Ystävällisin terveisin

Janssen-Cilag Oy



Mikael Själin
Nordic Medical Affairs Director

Liitteet: SERENASE 5 mg/ml injektioneste, liuos – Valmisteyhteenveto 6.10.2011

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Serenase 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 5 mg haloperidolia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus.

Kirkas, väritön injektioneste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Antipsykoottina:

Skitsofrenian, seniilien sekavuustilojen ja negativismien hoidossa.

Psykomotorisena säätelijänä:

Manian, aggressio- ja delirium tremens -tilojen sekä muiden akuuttien ja kroonisten kiihtymystilojen hoidossa. Ekstrapyramidaalisten pakkoliikkeiden estäjänä esim. seuraavissa tiloissa: tic-oireet, chorea Huntington, Gilles de la Touretten syndrooma, torticollis, psykenlääkkeiden ja levodopan aiheuttama dyskinesia.

Psykorelaksanttina pieninä annoksina:

Tuskaisuus- ja jännitystilojen sekä psykosomaattisten oireiden hoidossa.

Antiemeettinä:

Pahoinvoinnin, oksentelun ja nikottelun hoidossa.

4.2. Annostus ja antotapa

Serenase 5 mg/ml injektioneste annetaan lihakseen.

Seuraavassa esitetyt annostukset ovat keskimääräisiä. Annoksen määrittelyssä on aina pyrittävä yksilölliseen annostukseen potilaan vasteen mukaisesti. Tämä tarkoittaa yleensä suurempaa annostusta akuutissa vaiheessa ja annoksen vähittäistä pienentämistä ylläpitovaiheessa pienimpään mahdolliseen tehokkaaseen annokseen. Suuria annoksia pitäisi käyttää vain tapauksissa, joissa potilaan hoitovaste pieniin annoksiin on huono.

Aikuiset:

Antipsykoottisena lääkkeenä:

Akuutti vaihe: Hoito voidaan aloittaa 5-10 mg i.m. tai p.o. annolla, joka voidaan toistaa tunnin välein kunnes oireet on saatu riittävään hallintaan tai kunnes 60 mg:n maksimivuorokausiannos on saavutettu. Jos potilasta hoidetaan suun kautta annettavalla haloperidolilla, maksimivuorokausiannos on 100 mg.

Krooninen vaihe: Keskimääräinen annos on 2-6 mg/vrk.

Psykomotorisena säätelijänä:

Akuutti vaihe: 5 mg i.m. Poikkeustapauksissa saattaa olla tarpeen antaa toinen 5 mg:n annos 1/2 tuntia ensimmäisen jälkeen, tarvittaessa 60 mg:aan/vrk asti.

Krooninen vaihe: Keskimääräinen vrk-annos on 2-6 mg.

Ekstrapyramidaalisten pakkoliikkeiden hoidossa annos on yleensä 1-5 mg/vrk.

Antiemeettinä:

5 mg i.m. Postoperatiivisen oksentelun ennaltaehkäisyssä 2,5-5 mg i.m. toimenpiteen lopussa.

Vanhukset

Hoito tulee aloittaa puolella aikuisten tavanomaisesta annoksesta, jonka jälkeen annosta voidaan säätää tarpeen mukaan.

Lapset

0,1 mg/3 painokg kolme kertaa vuorokaudessa, annosta voidaan säätää tarpeen mukaan.

4.3. Vasta-aiheet

Koomankaltainen tila. Keskushermoston toiminnan lamaantuminen alkoholin tai muun keskushermostoa lamaavan aineen vaikutuksesta. Parkinsonin tauti. Tunnettu yliherkkyys haloperidolille. Basaaligangliolesio. Estynyt depressio.

Haloperidoli, samoin kuin muut neuroleptit, saattaa aiheuttaa harvinaista QT-ajan pitenemistä. Siksi haloperidolin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on kliinisesti merkityksellinen sydänsairaus, kuten tuore akuutti sydäninfarkti, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeillä hoidettu rytmihäiriö, pidentynyt QTc-aika, aiempi kammioperäinen rytmihäiriö tai kääntyvien kärkeiden takykardia, kliinisesti merkityksellinen bradykardia, toisen tai kolmannen asteen sydämen johtumiskatkos tai korjaamaton hypokalemia. Haloperidolia ei tule käyttää samanaikaisesti muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Harvinaisia psykiatristen potilaiden äkkikuolemia on raportoitu. Näitä potilaita oli hoidettu erilaisilla psykoosilääkkeillä, mm. haloperidolilla.

Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Iäkkäillä potilailla, jotka saavat psykoosilääkettä dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon, on suurentunut kuolemanriski. Pääasiassa atyyppisiä psykoosilääkkeitä saaneilla potilailla tehtyjen 17 lumelääkekontrolloidun tutkimuksen (keskimääräinen kesto 10 viikkoa) analyyseissä ilmeni, että vaikuttavaa ainetta saaneiden potilaiden kuolemanriski oli 1,6–1,7-kertainen lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tyypillisen 10 viikkoa kestäneen kontrolloidun tutkimuksen aikana kuolleisuus vaikuttavaa ainetta saaneiden ryhmässä oli noin 4,5 % ja kuolleisuus lumelääkettä saaneiden ryhmässä oli noin 2,6 %. Vaikka kuolemansyy vaihtelikin, suurin osa kuolemista näytti olevan luonteeltaan kardiovaskulaarisia (esim. sydäninfarkti, äkkikuolema) tai infektoihin liittyviä (esim. keuhkokuume). Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä, dementiaa sairastavilla henkilöillä, on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Serenase ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

Vaikutukset verenkiertoelimistöön

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Serenase-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Haloperidolilla on erittäin harvinaisissa tapauksissa raportoitu harvinaisten selittämättömien äkkikuolemien lisäksi, QT-ajan pitenemistä ja/tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Nämä vaikutukset ovat yleisempiä annettaessa suuria annoksia ja kun potilaalla on jokin tällaiselle vaikutukselle altistava tila.

Koska haloperidolihoitoon aikana on todettu QT-ajan pitenemistä, haloperidolia tulee antaa varoen potilaille, joilla on QT-aikaa pidentäviä tautitiloja (pitkän QT:n oireyhtymä, hypokalemia, elektrolyyttihäiriö, lääkehoito QT-aikaa pidentävillä aineilla (ks. kohta 4.5), sydän- ja verisuonitauti, suvussa esiintynyt QT-ajan pidentymistä) etenkin silloin kun haloperidolia annetaan parenteraalisesti. QT-ajan pidentymisen ja/tai kammioperäisten rytmihäiriöiden riski voi kasvaa kun haloperidolia käytetään suurempina annoksina (ks. kohdat 4.8 ja 4.9) tai parenteraalisesti, etenkin laskimonsisäisen käytön yhteydessä. Jos haloperidolia annetaan laskimonsisäisesti, jatkuva EKG-seuranta on tarpeen QT-ajan pidentymisen ja vaikeiden sydämen rytmihäiriöiden varalta.

Serenase 5 mg/ml injektioneste annetaan lihakseen.

Potilailla on havaittu satunnaisesti myös takykardiaa ja hypotensiota.

Ennen hoidon aloittamista suositellaan EKG:n ottamista kaikilta potilailta (ks. kohta 4.3), etenkin iäkkäiltä ja potilailta, joilla on tai joiden suvussa esiintyy sydänsairauksia tai poikkeavia löydöksiä sydäntutkimuksissa.

Hoidon aikana EKG-seuranta (esim. annosta nostettaessa) on harkittava potilaskohtaisesti. Annosta on pienennettävä, jos QT-aika pidentyy hoidon aikana. Haloperidolihoito on lopetettava, jos QTc on yli 500 ms. Säännöllistä elektrolyyttien seuranta suositellaan etenkin potilailla, jotka käyttävät diureetteja. Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Eräiden atyyppisten antipsykoottien on satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa iäkkäillä dementiapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu lisäävän aivoverenkiertoon liittyvien haittatapahtumien riskin noin kolminkertaiseksi. Lisääntyneen riskin mekanismeja ei tunneta. Ei ole riittävästi tietoa liittykö tavanomaisten antipsykoottien, kuten haloperidolin käyttöön lisääntynyt riski.

Maligni neuroleptioireyhtymä

Muiden psykoosilääkkeiden tavoin myös haloperidolin käytön yhteydessä on esiintynyt malignia neuroleptioireyhtymää. Tämä oireyhtymä on harvinainen idiosynkraattinen tila, jolle on ominaista hypertermia, yleistynyt lihasjäykkyys, autonominen instabiliteetti, tajunnan vaihtelut. Usein hypertermia on tämän tilan varhainen oire. Antipsykoottinen lääkehoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava asianmukainen tukihoido ja potilaan tilan huolellinen valvonta.

Tardiivi dyskinesia

Kuten kaikilla psykoosilääkkeillä, tardiivia dyskinesiaa saattaa esiintyä joillakin pitkäaikaishoidossa olevilla potilailla tai lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Oireyhtymälle ovat ominaista erityisesti kielen, kasvojen, suun tai leuan tahdosta riippumattomat rytmiset pakkoliikkeet. Joissakin tapauksissa oireet saattavat jäädä pysyviksi. Oireyhtymä saattaa jäädä piileväksi, kun hoito aloitetaan uudelleen, annosta nostetaan tai siirrytään toisen psykoosilääkkeen käyttöön. Hoito on lopetettava mahdollisimman pian.

Ekstrapyramidaalioireet

Kuten muiden neuroleptien yhteydessä ekstrapyramidaalioireita, kuten vapinaa, lisääntynyttä lihasjänteystä, syljeneritystä, bradykinesiaa, akatisiaa ja akuuttia dystoniaa saattaa esiintyä.

Oireiden hoitoon voidaan tarpeen mukaan määrätä antikolinergisia parkinsonismilääkkeitä, mutta niitä ei pidä käyttää rutiinomaisena ennaltaehkäisevänä hoitona. Jos samanaikainen parkinsonismilääkitys on tarpeen, lääkitystä voi olla syytä jatkaa haloperidolin annon jälkeenkin ekstrapyramidaalioireiden ilmaantumisen tai pahenemisen estämiseksi, jos lääkkeen erittyminen on nopeampaa kuin haloperidolin. Silmänsisäisen paineen kohoamisen mahdollisuus on syytä muistaa, jos antikolinergisia lääkkeitä, parkinsonismilääkkeitä mukaan lukien, annetaan samanaikaisesti haloperidolin kanssa.

Epileptiset kohtaukset/kouristukset

Haloperidolin aiheuttamia epileptisiä kohtauksia on raportoitu. Haloperidolihoitoa on annettava varoen

epilepsiapotilaille sekä potilaille, joiden tautitilaan liittyy lisääntynyt epilepsia-kohtausten vaara (esim. alkoholivieroitus ja aivovauriot).

Maksa ja sappi

Koska haloperidoli metaboloituu maksassa, varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on maksasairaus. Yksittäisiä useimmiten kolestaattisia maksan toiminnan poikkeavuuksia tai hepatiittitapauksia on raportoitu.

Umpieritysjärjestelmä

Tyrokksiini saattaa lisätä haloperidolin toksisuutta. Hypertyreosipotilailla on syytä noudattaa erityistä varovaisuutta annettaessa psykoosilääkehoitoa ja siihen on aina liitettävä lääkehoito, jonka avulla saavutetaan normaali kilpirauhastoiminta.

Neuroleptien hormonaalisiin vaikutuksiin liittyy hyperprolaktinemiaa, joka saattaa aiheuttaa galaktorreaa, gynekomastiaa sekä oligo- tai amenorreaa. Hyvin harvoin on raportoitu hypoglykemiaa sekä ADH:n liikaeritystä (SIADH).

Muut

Skitsofrenian hoidossa lääkkeen antipsykoottinen vaikutus saattaa olla viivästynyt. Lääkehoitoa lopetettaessa oireet saattavat pysyä poissa viikkoja tai jopa kuukausia. Suuriannoksen psykoosilääkehoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä on erittäin harvoin raportoitu akuuteista vieroitusoireista, kuten esimerkiksi pahoinvoinnista, oksentelusta ja unettomuudesta. Lääkehoito on syytä lopettaa vähitellen. Kuten muitakaan antipsykoottisia lääkkeitä, myöskään haloperidolia ei tule käyttää yksin sellaisen tautitilan hoidossa, jossa depressio on dominoiva oire. Depressiivisten psykoosien hoidossa haloperidolia voidaan antaa yhdessä masennuslääkkeiden kanssa.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kuten muidenkin antipsykoottien yhteydessä, varovaisuutta on noudatettava määrättäessä haloperidolia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, esimerkiksi ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, arseenitrioksidi, halofantriini, levometadyyliasetatti, mesoridatsiini, tiordatsiini, pimotsidi, sparfloksasiini, gatifloksasiini, moksifloksasiini, dolansetronimesylaatti, meflokiini, sertindoli tai sisapridi. Haloperidoli metaboloituu useilla eri mekanismeilla, kuten glukuronidaation ja sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (erityisesti CYP3A4 tai CYP2D6) kautta. Näiden eliminaatioreittien estäminen toisella vaikuttavalla aineella tai CYP2D6-entsyymin toiminnan heikkeneminen saattavat suurentaa haloperidolipitoisuutta ja lisätä haittavaikutusriskiä, myös QT-ajan pidentymisriskiä. Farmakokineettisissä tutkimuksissa haloperidolipitoisuuden havaittiin suurentuvan vähän tai kohtalaisesti, kun haloperidolia annettiin samanaikaisesti CYP 3A4- tai CYP 2D6 -isoentsyymin substraattien tai estäjien kanssa. Tällaisia lääkeaineita ovat mm. itrakonatsoli, nefatsodoni, buspironi, venlafaksiini, alpratsolaami, fluvoksamiini, kinidiini, fluoksetiini, sertraliini, klooripromatsiini ja prometatsiini. CYP2D6-entsyymin toiminnan heikkeneminen voi johtaa haloperidolipitoisuuden suurenemiseen. QT-ajan pidentymistä havaittiin, kun haloperidolia annettiin yhdessä metaboliaa estävien ketokonatsolin (400 mg/vrk) ja paroksetiinin (20 mg/vrk) kanssa. Haloperidoliannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos haloperidolia käytetään yhdessä elektrolyyttihäiriöille altistavien lääkevalmisteiden kanssa.

Haloperidolin vaikutus muihin lääkkeisiin

Kuten muut neuroleptit, haloperidoli saattaa lisätä keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten alkoholin, hypnoottisten lääkkeiden, sedatiivien tai vahvojen kipulääkkeiden keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Lisääntynyt keskushermostovaikutus on voitu todeta myös, jos haloperidolia on käytetty yhdessä metyyliidopan kanssa.

Haloperidoli saattaa estää adrenaliinin ja muiden sympatomimeettien vaikutusta sekä antiadrenergisten aineiden, esim. guanetidiinin, verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Haloperidoli saattaa heikentää levodopan antiparkinsonvaikutusta.

Haloperidoli on CYP2D6-entsyymin estäjä. Haloperidoli inhiboi trisyklisten antidepressanttien metaboliaa ja aiheuttaa siten näiden lääkeaineiden lisääntynyttä plasmapitoisuutta.

Muiden lääkkeiden vaikutus haloperidoliin

Jos haloperidolihoidon lisäksi aloitetaan pitkäaikainen hoito entsyymiä indusoivilla aineilla kuten karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai rifampisiinilla, haloperidolin plasmapitoisuus saattaa laskea merkittävästi. Tämän vuoksi näiden lääkkeiden yhteiskäytön ajaksi haloperidolin annosta on säädeltävä tarpeen mukaan. Kun muiden lääkkeiden käyttö lopetetaan, haloperidoliannosta voidaan taas pienentää.

Natriumvalproaatti, jonka tiedetään estävän glukuronidaatiota, ei vaikuttanut haloperidolipitoisuuteen plasmassa.

Muut yhteisvaikutukset

Litiumin ja haloperidolin samanaikaisen käytön yhteydessä on harvoin raportoitu seuraavia, yleensä palautuvia, oireita: enkefalopatia, ekstrapyramidaaliset oireet, tardiivi dyskinesia, neuroleptinen maligni syndrooma, aivorunkohäiriöt, akuutti aivosyndrooma ja kooma. Vaikka on jäänyt epäselväksi, onko kyseessä selvä yhteiskäyttöön liittyvä kliininen tila, haloperidolilla ja litiumilla hoidettavan potilaan lääkitys on välittömästi lopetettava, jos hän saa tämän tyyppisiä oireita.

Haloperidolin on raportoitu estävän fenindionin antikoagulanttivaikutusta.

4.6. Raskaus ja imetys

Eläinkokeet osoittivat haloperidolin olevan teratogeeninen (ks. kohta 5.3).

Psykoosilääkkeille (myös haloperidolille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja/tai lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste synnytyksen jälkeen saattaa vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt.

Haloperidolia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara. Laajoissa väestötutkimuksissa haloperidolin ei ole osoitettu merkitsevästi lisäävän sikiöanomaliaita. Haloperidolista on yksittäisiä raportteja syntymävaurioista tapauksissa, jolloin sikiö on ollut alttiina haloperidolille sekä useimmiten myös muille lääkeaineille.

Haloperidoli erittyy äidinmaitoon. On suotavaa, että haloperidolia saavat naiset eivät imetä lapsiaan haloperidolihoidon aikana. Haloperidolihoitoa saaneiden äitien imettämällä lapsilla on todettu ekstrapyramidaalisia oireita.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Etenkin haloperidolihoidon alussa ja suurilla annoksilla saattaa esiintyä jonkinasteista sedaatiota ja vireyden heikkenemistä, joita alkoholin käyttö saattaa vahvistaa. Potilaita on neuvottava välttämään autonajoa ja koneiden käyttöä haloperidolihoidon aikana, kunnes on selvillä, miten he reagoivat lääkkeeseen.

4.8. Haittavaikutukset

Haloperidolin turvallisuutta arvioitiin kolmessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 284 haloperidolihoitoa saanutta potilasta ja 16:ssa kaksoissokkoutetussa aktiivista verrokkaa vertailuvalmisteena käyttäneessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 295 haloperidolihoitoa saanutta potilasta. Haloperidolidekanoaatin turvallisuutta arvioitiin kolmessa vertailututkimuksessa (yhdessä tutkimuksessa haloperidolia verrattiin flufenatsiiniin ja kahdessa tutkimuksessa verrattiin haloperidolidekanoaattia suun kautta otettavaan valmisteeseen), yhdeksässä avoimessa tutkimuksessa ja yhdessä annosvastetutkimuksessa, joihin osallistui 410 potilasta. Näiden kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten perusteella yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (esiintyvyys mainittu suluissa) olivat ekstrapyramidaalioireet (34 %), unettomuus (19 %), ahdistuneisuus (15 %),

hyperkinesia (13 %), päänsärky (12 %), psykoottinen häiriö (9 %), masentuneisuus (8 %), painon nousu (8 %), ortostaattinen hypotensio (7 %) ja uneliaisuus (5 %).

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty haloperidolin ja haloperidolidekanoaatin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ja myös edellä kuvatut haitat. Esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti:

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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon
Veri ja imukudos			Leukopenia		Agranulosytoosi, neutropenia, pansytopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		Anafylaktinen reaktio
Umpieritys				Hyperprolaktinemia	Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen eritys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hypoglykemia
Psykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus, unettomuus	Masentuneisuus, psykoottinen häiriö	Sekavuustila, sukuvietin heikkeneminen, sukupuolinen haluttomuus, levottomuus		

Hermosto	Ekstrapyramidaal ihäiriö, hyperkinesia, päänsärky	Tardiivi dyskinesia, okulogyryrinen kriisi, dystonia, dyskinesia, akatisia, bradykinesia, hypokinesia, hypertonia, uneliaisuus, kasvojen ilmeettömyys, vapina, heitehuimaus	Kouristus, parkinsonismi, akinesia, hammasratasilmio, sedaatio, tahdosta riippumattomat lihassupistukset	Motorinen toimintahäiriö, maligni neuroleptioireyhtymä, silmävärve	
Silmät		Näköhäiriö	Näön sumeneminen		
Sydän			Takykardia		Kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, sydämen lisälyönnit
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio, hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Bronkospasmi	Kurkunpään turvotus, kurkunpään kouristus
Ruoansulatuselimistö		Ummetus, suun kuivuminen, lisääntynyt syljeneritys, pahoinvointi, oksentelu			
Maksa ja sappi		Poikkeava tulos maksan toimintakokeessa	Hepatiitti, keltaisuus		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma	Valoherkkyysreaktio, nokkosihottuma, kutina, liukahikoilu		Leukosytoklastinen vaskuliitti, kesivä ihotulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Tortikollis, lihasjäykkyys, lihaskouristukset, luurankoli hasten kankeus	Leukalukko, lihasnykäykset	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi			
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriö	Amenorrea, dysmenorrea, galaktorrea, epä mukavat tuntemukset rinnoissa, rintarauhaskipu	Menorragia, kuukautishäiriö, seksuaalinen toimintahäiriö	Gynekomastia, priapismi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kävelyn häiriöt, hypertermia, turvotus		Äkkikuolema, kasvojen turvotus, hypotermia
Tutkimukset		Painon nousu, painon lasku		EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen	

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

4.9. Yliannostus

Oireet

Yliannostus aiheuttaa korostuneesti lääkkeen tunnettuja farmakologisia ja haitallisia vaikutuksia. Selvimpiä oireita ovat: vakavat ekstrapyramidaaliset reaktiot, hypotonia, sedaatio. Ekstrapyramidaaliset oireet ilmenevät lihasjäykkyytenä ja yleisenä tai paikallisena vapinana. Myös hypertoniaa saattaa esiintyä.

Erittäin vaikeissa tapauksissa hengitystoiminnan lamaaneminen ja hypotonia saattavat aiheuttaa potilaan joutumisen shokkitilaan.

Yliannostuksen yhteydessä saattaa myös esiintyä kammioarytmiaa, johon voi liittyä pidentynyt QT-aika.

Hoito

Haloperidolille ei ole olemassa erityistä antidoottia, joten hoito on pääasiassa oireenmukaista tukihoidoa. Koomassa olevien potilaiden hengitystiet on pidettävä auki. Hengityksen lamaaneminen saattaa vaatia hengityksen avustamista.

EKG:tä ja muita elintoimintoja on seurattava ja seuranta jatkettava kunnes EKG on normalisoitunut. Vakavia rytmihäiriöitä tulee hoitaa asianmukaisin hoitotoimin.

Hypotonian ja verenkiertokollapsin hoitamiseksi voidaan antaa laskimonsisäistä nestehoitoa, plasmaa ja albumiinikonsentraattia, sekä esim. dopamiinia tai noradrenaliinia. Adrenaliinia ei tule antaa, koska haloperidolin kanssa käytettynä se saattaa aiheuttaa huomattavaa verenpaineen laskua.

Vakavien ekstrapyramidaalisten oireiden hoitamiseksi voidaan antaa antikolinergista parkinsonismilääkitystä (esim iv tai im biperidiinia).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Butyrofenonit

ATC-koodi: N05AD01

Haloperidoli on butyrofenoneihin kuuluva antipsykootti. Se on voimakas sentraalinen dopamiinireseptoriantagonisti ja se luokitellaan erittäin tehokkaaksi neuroleptiksi. Haloperidolilla ei ole merkittävää antihistamiini- tai antikolinergivaikutusta.

Dopamiinisalpausvaikutuksensa vuoksi haloperidolilla on voimakas harhaluuloja ja hallusinaatioita lieventävä vaikutus (jonka oletetaan johtuvan sen vaikutuksesta mesokortikaalisiin ja limbisiin kudoksiin) sekä salpaava vaikutus basaalianglioihin (nigrostriataaliset dopamiinireseptorit). Haloperidoli rauhoittaa tehokkaasti psykomotorista kiihtymystä, joka selittää sen vaikutuksen manian ja muiden kiihtymystilojen hoidossa.

Limbiiseen alueeseen kohdistuvan vaikutuksensa ansiosta haloperidolla on neuroleptinen sedatiivinen vaikutus. Haloperidolin basaaliangliavaikutuksen katsotaan aiheuttavan sen käyttöön liittyvät ekstrapyramidaaliset haittavaikutukset (dystonia, akatisia, parkinsonismi).

Haloperidolin perifeeristen antidopaminergisten vaikutusten ansiosta aine tehoaa hyvin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn sekä aiheuttaa gastrointestinaalisten sulkijalihasten relaksaation ja prolaktiinerityksen lisääntymistä (estämällä prolaktiinin eritystä inhihoivan tekijän, PIF:in, vaikutuksen adenyhypofyysissä).

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettuna lääkeaineen biologinen hyötyosuus on 60–70 %. Haloperidolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–6 tunnin kuluessa lääkeaineen ottamisesta suun kautta ja noin 20 minuutin kuluessa lihakseen annettuna.

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuu 92 %. Vakaan tilan jakautumistilavuus on suuri ($7,9 \pm 2,5$ l/kg). Haloperidoli läpäisee helposti veri-aivoestein.

Metabolia

Haloperidolilla on useita metaboliareittejä, kuten sytokromi P450 -entsyymijärjestelmä (erityisesti CYP3A4- tai CYP2D6-entsyymi) ja glukuronidaatio.

Eliminaatio

Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa (terminaalinen eliminaatio) on 24 tuntia (vaihteluväli 12–38 tuntia) suun kautta otettuna ja 21 tuntia (vaihteluväli 13–36 tuntia) lihakseen annettuna. Haloperidoli erittyy ulosteisiin

(60 %) ja virtsaan (40 %). Noin 1 % suun kautta otetusta haloperidolista erittyy muuttumattomana aineena virtsaan.

Terapeuttiset pitoisuudet

Terapeuttisen vasteen aikaansaamiseksi plasman haloperidolipitoisuuden on oltava vähintään 4 mikrog/l ja enintään 20–25 mikrog/l.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisiin toistettujen annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittäneisiin tutkimuksiin perustuvat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Jyrsijöillä haloperidolin anto heikensi hedelmällisyyttä ja sen todettiin olevan jossain määrin teratogeeninen ja embryotoksinen. Useissa julkaistuissa tutkimuksissa *in vitro* haloperidolin on havaittu salpaavan sydämen hERG-kanavia. Monissa tutkimuksissa *in vivo* haloperidolin anto laskimoon pidensi joissakin koe-eläinmalleissa QT-aikaa huomattavasti annoksilla noin 0,3 mg/kg (i.v.), jotka johtavat 3–7-kertaiseen plasman huippupitoisuuteen verrattuna ihmisellä terapeuttisen vaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaan pitoisuuteen (4–20 ng/ml). Nämä laskimoon annetut QT-aikaa pidentäneet annokset eivät aiheuttaneet rytmihäiriöitä. Joissakin tutkimuksissa suuremmat laskimoon annetut annokset (1–5 mg/kg i.v.) pidensivät QT-aikaa ja/tai aiheuttivat kammioperäisiä rytmihäiriöitä plasman huippupitoisuuksilla, jotka olivat 19–68-kertaiset verrattuna ihmisellä terapeuttisen vaikutuksen saavuttamiseen tarvittavaan pitoisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

maitohappo
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei ole tiedossa.

6.3. Kesto aika

5 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) alkuperäispakkauksessa, koska valmiste on herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 x 1 ml

Ruskea lasiampulli, tyyppi I

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy

Vaisalantie 2

02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.12.1964 / 10.07.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.10.2011