

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Haldol 1 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 1 mg haloperidol.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 1 mg tafla inniheldur 64,4 mg mjólkursykureinhýdrat og 10,0 mg súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít, kringlótt, tvíkúpt tafla með krossdeiliskoru á annarri hliðinni og áletruninni „EP“ á hinn hliðinni.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir sjúklingar 18 ára og eldri

- Meðferð við geðklofa og geðhvarfaklofa.
- Bráðameðferð við óráði þegar meðferð án lyfja hefur brugðist.
- Meðferð við miðlungsmiklum til verulegum oflætislotum í tengslum við geðhvarfasýki I.
- Meðferð við bráðum hughreyfióróleika í tengslum við geðtruflanir eða oflætislotur í geðhvarfasýki I.
- Meðferð við viðvarandi árárhneigð og geðrofseinkennum hjá sjúklingum með meðalalvarleg eða alvarleg Alzheimersvitglöp eða æðavitglöp þegar meðferð án lyfja hefur brugðist og hætta er á að sjúklingur skaði sig eða aðra.
- Meðferð við kipparöskunum, þ.m.t. Tourette heilkenni, hjá sjúklingum með verulega skerðingu þegar fræðsla, sálfræðimeðferð og önnur lyfjameðferð hefur brugðist.
- Meðferð við vægum til miðlungsmiklum rykkjabrettum í Huntington sjúkdómi, þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki.

Börn

Meðferð við:

- Geðklofa hjá unglingum 13 til 17 ára þegar önnur lyfjameðferð hefur brugðist eða þolist ekki.
- Viðvarandi verulegri árásarhneigð hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára með einhverfu eða gagntæka þroskaröskun þegar önnur meðferð hefur brugðist eða þolist ekki.
- Kipparöskunum, þ.m.t. Tourette heilkenni hjá börnum og unglingum 10 til 17 ára með verulega skerðingu eftir að að fræðsla, sálfræðimeðferð og önnur lyfjameðferð hefur brugðist.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Lítill upphafsskammtur er ráðlagður sem síðan má aðlaga eftir svörun sjúklingsins. Sjúklingum á alltaf að halda á lágmarks skammti sem veitir verkun (sjá kafla 5.2).

Ráðlagðir skammtar fyrir Haldol töflur eru sýndir í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir haloperidol handa fullorðnum 18 ára og eldri

<p>Meðferð við geðklofa og geðhvarfaklofa</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 til 10 mg/sólarhring til inntöku, sem stakur skammtur eða í 2 aðskildum skömmtum. Sjúklingar sem eru í fyrsta geðklofastinu svara almennt 2 til 4 mg/sólarhring, á meðan sjúklingar með endurtekin geðklofast geta þurft skammta allt að 10 mg/sólarhring.• Aðlaga má skammta á 1 til 7 daga fresti.• Skammtar stærri en 10 mg/sólarhring hafa ekki sýnt meiri verkun en lægri skammtar hjá meirihluta sjúklinga og geta aukið tíðni utanstrýtueinkenna. Meta skal ávinning og áhættu einstaklingsins þegar íhugaðir eru skammtar stærri en 10 mg/sólarhring.• Hámarksskammtur er 20 mg/sólarhring því áhyggjur af öryggi vega þyngra en klínískur ávinningur meðferðar við stærri skammta.
<p>Bráðameðferð við óráði þegar meðferð án lyfja hefur brugðist</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 til 10 mg/sólarhring til inntöku, sem stakur skammtur eða í 2 til 3 aðskildum skömmtum.• Hefja skal meðferð með minnsta mögulega skammti og aðlaga skal skammtinn í þrepum með 2 til 4 klst. millibili ef æsingur heldur áfram, að hámarki 10 mg/sólarhring.
<p>Meðferð við miðlungsmiklum til verulegum oflætislotum í tengslum við geðhvarfasýki I</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 til 10 mg/sólarhring til inntöku, sem stakur skammtur eða í 2 aðskildum skömmtum.• Aðlaga má skammta á 1 til 3 daga fresti.• Skammtar stærri en 10 mg/sólarhring hafa ekki sýnt meiri verkun en lægri skammtar hjá meirihluta sjúklinga og geta aukið tíðni utanstrýtueinkenna. Meta skal ávinning og áhættu einstaklingsins þegar íhugaðir eru skammtar stærri en 10 mg/sólarhring.• Hámarksskammtur er 15 mg/sólarhring því áhyggjur af öryggi vega þyngra en klínískur ávinningur meðferðar við stærri skammta.• Meta skal áframhaldandi notkun Haldol snemma í meðferðinni (sjá kafla 4.4).

Meðferð við bráðum hughreyfióróleika í tengslum við geðtruflanir eða oflætislotur í geðhvarfasýki I

- 5 til 10 mg til inntöku, endurtekið eftir 12 klst. ef nauðsynlegt er að hámarki 20 mg/sólarhring.
- Meta skal áframhaldandi notkun Haldol snemma í meðferðinni (sjá kafla 4.4).
- Þegar skipt er frá haloperidoli til inndælingar í vöðva skal hefja gjöf Haldol til inntöku í skammtahlutfallinu 1:1 og fylgja eftir með skammtaaðlögun eftir klínískri svörun.

Meðferð við viðvarandi árásarhneigð og geðrofseinkennum hjá sjúklingum með meðalalvarleg eða alvarleg Alzheimersvitglöp og æðavitglöp þegar meðferð án lyfja hefur brugðist og þegar hættu er á að sjúklingur skaði sig eða aðra

- 0,5 til 5 mg/sólarhring til inntöku, sem stakur skammtur eða í 2 aðskildum skömmtum.
- Aðlaga má skammta á 1 til 3 daga fresti.
- Þörf fyrir áframhaldandi meðferð verður að endurmeta innan 6 vikna.

Meðferð við kipparöskunum, þ.m.t. Tourette heilkenni, hjá sjúklingum með verulega skerðingu þegar fræðsla, sálfræðimeðferð og önnur lyfjameðferð hefur brugðist

- 0,5 til 5 mg/sólarhring til inntöku, sem stakur skammtur eða í 2 aðskildum skömmtum.
- Aðlaga má skammta á 1 til 7 daga fresti.
- Þörf fyrir áframhaldandi meðferð verður að endurmeta á 6 til 12 mánaða fresti.

Meðferð við vægum til miðlungsmiklum rykkjabrettum í Huntington sjúkdómi, þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki

- 2 til 10 mg/sólarhring til inntöku, sem stakur skammtur eða í 2 aðskildum skömmtum.
- Aðlaga má skammta á 1 til 3 daga fresti.

Meðferð hætt

Æskilegt er að draga smám saman úr notkun haloperidols (sjá kafla 4.4).

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingar gleyma skammti er ráðlagt að þeir taki næsta skammt eins og venjulega og taki ekki tvöfaldan skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á haloperidoli til inntöku til meðferðar við kipparöskunum, þ.m.t. Tourette heilkenni, tóku ekki til sjúklinga á aldrinum 65 ára og eldri.

Eftirfarandi upphafsskammtar haloperidols eru ráðlagðir hjá öldruðum:

- Meðferð við viðvarandi árásarhneigð og geðrofseinkennum hjá sjúklingum með meðalalvarleg eða alvarleg Alzheimersvitglöp og æðavitglöp þegar meðferð án lyfja hefur brugðist og þegar hættu er á að sjúklingur skaði sig eða aðra – 0,5 mg/sólarhring.
- Allar aðrar ábendingar – hálfur minnsti skammtur fullorðinna.

Skammt haloperidols má aðlaga eftir svörun sjúklingsins. Mælt er með að gæta varúðar og auka skammta smám saman hjá öldruðum sjúklingum.

Hámarksskammtur hjá öldruðum er 5 mg/sólarhring.

Einungis má íhuga skammta stærri en 5 mg/sólarhring hjá sjúklingum sem hafa þolað stærri skammta og eftir endurmat á ávinningi-áhættu hlutfalli hjá einstaka sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlögn haloperidols hafa ekki verið metin. Engin skammtaáðlögun er ráðlögð en varúð er ráðlögð við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi geta þó þurft minni upphafsskammt og síðan skammtaáðlögun með minni aukningu og með lengra millibili en sjúklingar sem ekki eru með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlögn haloperidols hafa ekki verið metin. Þar sem haloperidol umbrotar að miklu leyti í lifur er ráðlagt að helminga upphafsskammt og aðlaga skammtinn í smærri þrepum og með lengra millibili en hjá sjúklingum án skertrar lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Skammtaráðleggingar fyrir Haldol töflur eru settar fram í töflu 2.

Tafla 2: Skammtaráðleggingar fyrir haloperidol handa börnum

<p>Meðferð við geðklofa hjá unglingum 13 til 17 ára þegar önnur lyfjameðferð hefur brugðist eða þolist ekki</p> <ul style="list-style-type: none">• Ráðlagðir skammtar eru 0,5 til 3 mg/sólarhring, til inntöku, helst í aðskildum skömmtum (2 til 3 sinnum á sólarhring).• Mælt er með að meta ávinning og áhættu einstaklingsins þegar íhugaðir eru skammtar stærri en 3 mg/sólarhring.• Ráðlagður hámarksskammtur er 5 mg/sólarhring.• Meðferðarlengd verður að meta einstaklingsbundið.
<p>Meðferð við viðvarandi verulegri árásarhneigð hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára með einhverfu eða gagntæka þroskaröskun þegar önnur meðferð hefur brugðist eða þolist ekki</p> <ul style="list-style-type: none">• Ráðlagðir skammtar eru 0,5 til 3 mg/sólarhring hjá börnum 6 til 11 ára og 0,5 til 5 mg/sólarhring hjá unglingum 12 til 17 ára, til inntöku, helst í aðskildum skömmtum (2 til 3 sinnum á sólarhring).• Þörf fyrir áframhaldandi meðferð verður að endurmeta eftir 6 vikur.
<p>Meðferð við kipparöskunum, þ.m.t. Tourette heilkenni, hjá börnum og unglingum 10 til 17 ára með verulega skerðingu þegar fræðsla, sálfræðimeðferð og önnur lyfjameðferð hefur brugðist</p> <ul style="list-style-type: none">• Ráðlagðir skammtar eru 0,5 til 3 mg/sólarhring hjá börnum og unglingum 10 til 17 ára, til inntöku, helst í aðskildum skömmtum (2 til 3 sinnum á sólarhring).• Þörf fyrir áframhaldandi meðferð verður að endurmeta á 6 til 12 mánaða fresti

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Haldol taflna hjá börnum yngri en skilgreint er í ábendingunum. Upplýsingar fyrir börn yngri en 3 ára liggja ekki fyrir.

Lyfjagjöf

Haldol töflur eru til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Dá.
- Bæling miðtaugakerfis.

- Parkinsons-sjúkdómur.
- Lewy body vitglöp.
- Ágeng ofankjarnalömun.
- Þekkt lenging QTc-bils eða meðfætt heilkenni langs QT-bils.
- Nýlegt brátt hjartadrep.
- Vanmeðhöndluð hjartabilun.
- Saga um sleglatakttruflanir eða *torsades de pointes*.
- Ómeðhöndluð blóðkalíumlækkun.
- Samhliðameðferð með lyfjum sem lengja QT-bil (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukin dánartíðni hjá öldruðum með vitglöp

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæf tilfelli skyndidauða hjá sjúklingum með geðræna sjúkdóma sem fá geðrofslyf, haloperidol meðtalið (sjá kafla 4.8).

Hjá öldruðum sjúklingum með geðrof sem tengjast vitglöpum er aukin hættu á dauðsföllum. Greiningar á sautján samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (meðallengd 10 vikur), aðallega hjá sjúklingum sem fengu ódæmigerð geðrofslyf, sýndu að hættan á dauðsfalli var 1,6 til 1,7 sinnum meiri hjá sjúklingum sem fengu lyf en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í einni dæmigerðri 10 vikna samanburðarrannsókn var tíðni dánartilvika hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með geðrofslyfjum u.þ.b. 4,5% samanborið við 2,6% í lyfleysuhópnum. Jafnvel þótt dánarorsakir hefði verið breytilegar virtust flest dauðsföllin tengjast hjarta- og æðakerfi (t.d. hjartabilun, skyndidauði) eða sýkingum (t.d. lungnabólgu). Áhorfsrannsóknir benda til að meðferð með haloperidoli hjá öldruðum tengist einnig aukinni dánartíðni. Þessi tengsl geta verið meiri fyrir haloperidol en önnur ódæmigerð geðrofslyf og eru greinilegust fyrstu 30 daga meðferðar og vara í a.m.k. 6 mánuði. Ekki hefur enn verið skýrt í hve miklum mæli megi rekja þessi tengsl til lyfsins frekar en til ástands sjúklings.

Áhrif á hjarta- og æðakerfi

Tilkynnt hefur verið um lengingu QTc-bils og/eða sleglatakttruflanir, til viðbótar við skyndidauða, í tengslum við haloperidol (sjá kafla 4.3 og 4.8). Hætta á þessum tilvikum virðist aukast með stærri skömmtum, aukinni plasmabéttni, hjá sjúklingum sem eru veikir fyrir eða við notkun utan meltingarvegar, sérstaklega við gjöf í bláæð.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hægslátt, hjartasjúkdóm, fjölskyldusögu um lengingu QTc-bils eða sögu um mikla áfengisneyslu. Einnig á að gæta varúðar þegar plasmabéttni getur verið há (sjá kafla 4.4, Slakir umbrjótar CYP2D6).

Ráðlagt er að taka hjartalínurit í upphafi fyrir meðferð. Meðan á meðferð stendur skal meta þörf á eftirfylgni með hjartalínuriti hjá öllum sjúklingum til að greina lengingu QTc-bils og sleglatakttruflanir. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að minnka skammt ef lenging verður á QTc-bili, en hætta skal meðferð með haloperidoli ef QTc-bilið fer yfir 500 ms.

Truflun í blóðsöltum svo sem blóðkalíumlækkun og blóðmagnesíumlækkun eykur hættu á sleglatakttruflunum og verður að leiðrétta áður en meðferð með haloperidoli er hafin. Því er eftirlit með blóðsöltum ráðlagt, bæði í upphafi og með jöfnu millibili.

Einnig hefur verið tilkynnt um hraðtakt og lágþrýsting (þ.m.t. réttstöðuþrýstingsfall) (sjá kafla 4.8). Varúð er ráðlögð þegar haloperidol er gefið sjúklingum sem eru með lágþrýsting eða fá réttstöðuþrýstingsfall.

Heilaáföll

Í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá þýði með vitglöp var u.þ.b. 3-falt aukin hættu á aukaverkunum í heila með nokkrum ódæmigerðum geðrofslyfjum.

Áhorfsrannsóknir sem báru saman tíðni heilaslags hjá öldruðum sjúklingum sem voru útsettir fyrir hvaða geðrofslyfi sem er og hjá þeim sem voru ekki útsettir fyrir slíkum lyfjum sýndu aukna tíðni heilaslags hjá útsettum sjúklingum. Þessi aukning gæti verið meiri hjá öllum butyrophenonum, haloperidol meðtalið. Verkunarháttur þessarar auknu áhættu er ekki þekktur. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu hjá öðrum sjúklingahópum. Haldol skal nota með varúð hjá sjúklingum með áhættuþætti heilaslags.

Illkynja sefunarheilkenni

Haloperidol hefur verið tengt við illkynja sefunarheilkenni; mjög sjaldgæft sérkennilegt ástand sem einkennist af háum hita, almennum vöðvastirðleika, óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability), áhrifum á meðvitund og hækkuðum kreatínfosfókínasagildum í sermi. Hár hiti er oft snemmbúið merki um þetta heilkenni. Stöðva skal þegar í stað meðferð með geðrofslyfjum og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð og náíð eftirlit.

Síðkomin hreyfitruflun

Síðkomin hreyfitruflun getur komið fyrir hjá sumum sjúklingum við langtímameðferð eða eftir að hætt er að nota lyfið. Heilkennið einkennist fyrst og fremst af taktföstum, ósjálfráðum hreyfingum tungu, andlits, munns eða kjálka. Einkennin geta verið varanleg hjá sumum sjúklingum. Heilkennið getur verið dulið þegar meðferð hefst aftur, við skammtahækkun eða þegar skipt er yfir í annað geðrofslyf. Ef teikn og vísbendingar um síðkomna hreyfitruflun koma fram skal íhuga að hætta meðferð með öllum geðrofslyfjum, Haldol meðtalið.

Utanstrýtueinkenni

Utanstrýtueinkenni geta komið fyrir (t.d. skjálfti, stífni, of mikil slefmyndun, hæghreyfingar, hvíldaróþol, bráð truflun á vöðvaspennu). Notkun haloperidols hefur verið tengd því að fram komi hvíldaróþol sem einkennist huglægt af óþægilegu eða angistarfullu eirðarleysi og þörf fyrir hreyfingu, oft samfara því að geta ekki setið eða staðið kyrr. Líklegast er að þetta gerist á fyrstu vikum meðferðar. Hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni getur verið skaðlegt að auka skammt.

Bráð truflun á vöðvaspennu getur komið fram á fyrstu dögum meðferðar með Haldol en einnig hefur verið greint frá að hún komi seinna fram eða eftir að skammtur hefur verið aukinn. Einkenni truflunar á vöðvaspennu geta verið, en takmarkast ekki við, hálsveig, andlitsgrettur, kjálkastjarfa, framskot tungu og óeðlilegar augnhreyfingar, augnvöðvakreppa meðtalin. Karlar og yngri aldurshópar eru í meiri hættu á að fá slík viðbrögð. Nauðsynlegt getur verið að hætta notkun lyfsins vegna bráðrar truflunar á vöðvaspennu.

Ávísa má Parkinsonslyfi af andkólnvirkri gerð ef þörf krefur til að meðhöndla utanstrýtueinkenni en ráðlagt er að ávísa þeim ekki reglubundið í fyrirbyggjandi skyni. Ef samhliðameðferð með Parkinsonslyfi er nauðsynleg getur þurft að halda áfram með það lyf eftir að meðferð með Haldol er hætt ef útskilnaður þess lyfs er hraðari en útskilnaður haloperidols, til að koma í veg fyrir versnun utanstrýtueinkenna. Hafa skal í huga möguleika á auknum augnþrýstingi þegar andkólnvirk lyf, þ.m.t. Parkinsonslyf, eru gefin samhliða Haldol.

Flog/krampar

Tilkynnt hefur verið að haloperidol geti komið af stað flogum. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með flogaveiki og kvilla sem auka líkur á flogum (t.d. fráhrarfseinkenni áfengisneyslu og heilaskaði).

Lifur og gall

Þar sem haloperidol umbrotnar í lifrinni er skammtaaðlögun ráðlögð og gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Tilkynnt hefur verið um einstaka tilfelli

þar sem um er að ræða óeðlilega lifrarstarfsemi eða lifrabólgu, oftast af völdum gallteppu (sjá kafla 4.8).

Innkirtlar

Thyroxin getur aukið eiturverkun haloperidols. Geðrofsmeðferð hjá sjúklingum með ofvirkan skjaldkirtil skal aðeins nota af varúð og alltaf skal fylgja meðferð til að ná fram eðlilegri starfsemi skjaldkirtils.

Meðal hormónaáhrifa geðrofslyfja er blóðprólaktínhækkun sem getur valdið mjólkurflæði, brjóstastækkun hjá körlum og fátíðum eða tíðateppu (sjá kafla 4.8). Vefjaræktunarrannsóknir gefa til kynna að prolaktín geti örvað frumuvöxt í brjóstaeðlum hjá mönnum. Þó að ekki hafi verið sýnt fram á nein greinileg tengsl á milli notkunar geðrofslyfja og brjóstaeðla hjá mönnum, hvorki í klínískum né faraldsfræðilegum rannsóknum, er varúð ráðlögð hjá sjúklingum með viðeigandi sjúkrasögu. Haldol skal nota með varúð hjá sjúklingum sem eru með blóðprólaktínhækkun og hjá sjúklingum með æxli sem mögulega eru prolaktínháð (sjá kafla 5.3).

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurslækkun og heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemma vaka við notkun haloperidols (sjá kafla 4.8).

Segarek í bláæðum

Tilkynnt hefur verið um tilvik segareks í bláæðum við notkun geðrofslyfja. Þar sem sjúklingar sem fá meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti segareks í bláæðum skal greina alla mögulega áhættuþætti segareks í bláæðum áður en meðferð með Haldol er hafin og meðan á henni stendur og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

Svörun við meðferð og meðferð hætt

Svörun við geðrofslyfjum í geðklofa getur verið síðkomin.

Ef notkun geðrofslyfja er hætt er mögulegt að endurkoma einkenna, sem tengjast sjúkdómnum sem er undirliggjandi, verði ekki sýnileg í nokkrar vikur eða mánuði.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um bráð fráhrarfseinkenni (þ.m.t. ógleði, uppköst og svefnleysi) eftir að meðferð geðrofslyfja í stórum skömmtum er hætt skyndilega. Í varúðarskygni er ráðlagt að hætta meðferð smám saman.

Sjúklingar með þunglyndi

Ekki er mælt með að Haldol sé notað eitt og sér hjá sjúklingum þegar þunglyndi er ráðandi. Það má gefa samhliða þunglyndislyfjum til meðferðar í þeim tilvikum þegar bæði þunglyndi og geðrof eru til staðar (sjá kafla 4.5).

Úr oflæti í þunglyndi

Við meðferð á oflætislotum hjá sjúklingum með geðhrvarfasýki er hætta á að sjúklingur fari úr oflæti í þunglyndi. Mikilvægt er að fylgjast með sjúklingum með tilliti til þunglyndislotu ásamt meðfylgjandi hættu á sjálfsvígshæðun til þess að geta gripið inn í þegar þessar breytingar verða.

Slakir umbrjótar CYP2D6

Nota skal Haldol með varúð hjá sjúklingum sem vitað er að eru slakir umbrjótar cytokrom P450 (CYP) 2D6 og fá samhliða CYP3A4 hemil.

Börn

Fyrirliggjandi öryggisupplýsingar hjá börnum benda til hættu á að utanstrýtuheilkenni komi fram, þ.m.t. síðkomin hreyfitruflun og slæving. Takmarkaðar öryggisupplýsingar eru fyrirliggjandi um langtímaáhrif.

Hjálparefni Haldol

Haldol 1 mg töflur innihalda mjólkursykureinhýdrat og súkrósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósa-eða frúktósaóþol, algjöran laktasaskort, súkrósa-ísómaltaþurrð eða glúkósagalaktósafrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Áhrif á hjarta- og æðakerfi

Haldol skal ekki nota í samsetningum með lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið (sjá kafla 4.3). Dæmi eru meðal annars:

- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. disopyramid, quinidin).
- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol).
- Ákveðin þunglyndislyf (t.d. citalopram, escitalopram).
- Ákveðin sýklalyf (t.d. azithromycin, clarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, telithromycin).
- Önnur geðrofslyf (t.d. phenothiazin afleiður, sertindol, pimozid, ziprasidon).
- Ákveðin sveppalyf (t.d. pentamidin).
- Ákveðin malaríulyf (t.d. halofantrin).
- Ákveðin lyf sem verka á meltingarveginn (t.d. dolasetron).
- Ákveðin lyf sem notuð eru við krabbameini (t.d. toremifen, vandetanib).
- Ákveðin önnur lyf (t.d. bepridil, methadon).

Listinn er ekki tæmandi.

Varúð er ráðlögð þegar Haldol er notað samtímis lyfjum sem þekkt er að orsaki ójafnvægi í blóðsöltum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem geta aukið plasmabéttni haloperidols

Haloperidol umbrotar eftir nokkrum leiðum (sjá kafla 5.2). Aðalumbrotsleiðirnar eru binding við glúkúronsýru og afoxun ketóna. Cytokrómi P450 ensímkerfið kemur einnig við sögu, sérstaklega CYP3A4 og í minna mæli CYP2D6. Hömlun á þessum umbrotsleiðum af völdum annarra lyfja eða minni ensímvirkni CYP2D6 getur leitt til aukinnar þéttni haloperidols. Áhrif CYP3A4 hömlunar og minni ensímvirkni CYP2D6 getur haft samlegðaráhrif (sjá kafla 5.2). Á grundvelli takmarkaðra og stundum mótsagnakenndra upplýsinga er hugsanleg aukning á plasmabéttni haloperidols á bilinu 20 til 40% þegar CYP3A4 og/eða CYP2D6 hemill er gefinn samhliða, þó að í sumum tilvikum hafi verið tilkynnt um allt að 100% aukningu. Dæmi um lyf sem geta aukið plasmabéttni haloperidols (byggt á klínískri reynslu eða verkunarhætti milliverkana lyfja) eru meðal annars:

- CYP3A4 hemlar – alprazolam, fluvoxamin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, saquinavir, verapamil, voriconazol.
- CYP2D6 hemlar – bupropion, chlorpromazin, duloxetine, paroxetin, promethazin, sertralin, venlafaxin.
- Blandaðir CYP3A4 og CYP2D6 hemlar – fluoxetine, ritonavir.
- Óljós verkunarháttur – buspiron.

Listinn er ekki tæmandi.

Aukin plasmabéttni haloperidols getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum, þ.m.t. lenging QTc-bils (sjá kafla 4.4). Lenging QTc-bils hefur komið fram þegar haloperidol var gefið samhliða umbrotshemlunum ketoconazol (400 mg/sólarhring) og paroxetin (20 mg/sólarhring).

Ráðlagt er að fylgst sé með sjúklingum sem taka slík lyf samhliða haloperidoli með tilliti til teikna og einkenna um aukin eða lengri lyfjafræðileg áhrif haloperidols og að skammturinn af Haldol verði minnkaður ef það er talið nauðsynlegt.

Lyf sem geta minnkað plasmabéttni haloperidols

Samhliðagjöf haloperidols með öflugum CYP3A4 virkjum getur smám saman minnkað plasmabéttni haloperidols að því marki að verkun getur minnkað. Dæmi eru meðal annars:

- Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Listinn er ekki tæmandi.

Ensímvirkjun getur komið fram eftir nokkurra daga meðferð. Hámarksensímvirkjun kemur yfirleitt fram á u.þ.b. 2 vikum og getur verið viðvarandi í jafnlangan tíma eftir að meðferð með lyfinu hefur verið hætt. Meðan á samsettri meðferð með CYP3A4 virkjum stendur er ráðlagt að fylgjast með sjúklingum og að skammtur Haldol sé aukinn ef það er talið nauðsynlegt. Þegar gjöf CYP3A4 virkja hefur verið hætt getur þéttni haloperidols smám saman aukist og því getur það reynst nauðsynlegt að minnka skammtinn af Haldol.

Þekkt er að natríumvalproat hamlar bindingu við glúkúronsýru en hefur ekki áhrif á plasmabéttni haloperidols.

Áhrif haloperidols á önnur lyf

Haloperidol getur aukið þá bælingu miðtaugakerfis sem áfengi veldur eða lyf sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. svefnlyf, róandi lyf og sterk verkjalyf. Einnig hefur verið tilkynnt um örvandi verkun á miðtaugakerfið þegar lyfið er gefið samhliða methyldopa.

Haloperidol getur haft mótverkandi áhrif á adrenalín og önnur adrenvirk lyf (t.d. örvandi lyf eins og amfetamín) og snúið við blóðþrýstingslækkandi áhrifum adrenblokkandi lyfja eins og guanethidin.

Haloperidol getur haft mótverkandi áhrif á levodopa og önnur dópamínvirk lyf.

Haloperidol er CYP2D6 hemill. Haloperidol hamlar umbroti þríhringlaga þunglyndislyfja (t.d. imipramins, desipramins) og eykur þannig plasmabéttni þeirra lyfja.

Aðrar milliverkanir

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um eftirfarandi einkenni við samhliðanotkun litíums og haloperidols: heilakvilli, utanstrýmueinkenni, síðkomin hreyfitruflun, illkynja sefunarheilkenni, brátt heilaheilkenni og dá. Flest einkennanna voru afturkræf. Óljóst er hvort um sé að ræða sjálfstætt klínískt ástand (distinct clinical entity).

Engu að síður er ráðlagt að stöðva meðferð tafarlaust ef þessi einkenni koma fram hjá sjúklingum sem fá meðferð samhliða með litíum og Haldol.

Tilkynnt hefur verið um mótverkandi áhrif segavarnarlyfsins phenindion.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 400 þunganir) og þær benda til þess að haloperidol valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura. Þó hefur verið tilkynnt um einstaka tilfelli fæðingargalla eftir útsetningu fósturs fyrir haloperidoli í samsetningu með öðrum lyfjum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Í varúðarskyni ætti að forðast notkun Haldol á meðgöngu.

Nýfædd börn sem hafa verið útsett fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. haloperidoli) á síðasta þriðjungi meðgöngu eiga á hættu að fá aukaverkanir, þ.m.t. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misjafnlega alvarleg og varað mislengi eftir fæðingu. Tilkynnt hefur verið um æsing, ofspennu vöðva, vanspennu vöðva, skjálfta, svefnhöfga, andnað og erfiðleika við að matast. Því skal fylgjast náið með nýfæddum börnum.

Brjóstgjöf

Haloperidol skilst út í brjóstamjólk. Lítið magn af haloperidoli hefur fundist í plasma og þvagi nýfæddra barna sem eru á brjósti mæðra sem fá meðferð með haloperidoli. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um áhrif haloperidols á börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva meðferð með Haldol.

Frjósemi

Haloperidol hækkar prólaktínildi. Blóðprólaktínhækkun getur bælt GnRH undirstúku (hypothalamic gonadotropin-releasing hormone) og leitt til minni gónadótrópín seytingu heiladinguls. Þetta getur hamlað æxlunargetu með því að draga úr steramyndun kynkirtla hjá bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingum (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Haldol hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Nokkur slæving eða skerðing á árvekni getur komið fram, sérstaklega í tengslum við stærri skammta og við upphaf meðferðar og geta aukist með áfengi. Ráðlagt er að sjúklingar aki ekki eða noti vélar meðan á meðferð stendur fyrr en næmi þeirra er þekkt.

4.8 Aukaverkanir

Öryggi haloperidols var metið hjá 284 sjúklingum sem fengu meðferð með haloperidoli í 3 klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu og hjá 1.295 sjúklingum sem fengu meðferð með haloperidoli í 16 tvíblindum klínískum samanburðarránsóknum með virkum samanburði.

Á grundvelli samansafnaðra öryggisupplýsinga úr þessum klínísku ránsóknum voru algengustu aukaverkanirnar: utanstrýturöskun (34%), svefnleysi (19%), æsingur (15%), ofhreyfingar (13%), höfuðverkur (12%), geðtruflanir (9%), þunglyndi (8%), aukin líkamsþyngd (8%), skjálfti (8%), ofspenna vöðva (7%), réttstöðulágþrýstingur (7%), truflun á vöðvaspennu (6%) og svefnhöfgi (5%).

Auk þess var öryggi haloperidol decanoats metið hjá 410 sjúklingum sem tóku þátt í 3 samanburðarrannsóknum (1 þar sem haloperidol decanoat var borið saman við fluphenazin og 2 þar sem decanoat lyfjaformið var borið saman við haloperidol til inntöku), 9 opnum rannsóknum og 1 rannsókn þar sem samband skammta og verkunar var kannað.

Í töflu 3 eru eftirfarandi aukaverkanir:

- Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á haloperidoli.
- Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á haloperidol decanoati og tengjast virka lyfjahlutanum.
- Aukaverkanir haloperidols og haloperidol decanoats sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu.

Tíðni aukaverkana er byggð á (eða metin út frá) klínískum rannsóknum eða faraldsfræðilegum rannsóknum á haloperidoli og flokkuð á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar:	≥1/10
Algengar:	≥1/100 til <1/10
Sjaldgæfar:	≥1/1.000 til <1/100
Mjög sjaldgæfar:	≥1/10.000 til <1/1.000
Koma örsjaldan fyrir:	<1/10.000
Tíðni ekki þekkt:	ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Aukaverkanirnar eru settar fram eftir líffæraflokkum (System Organ Class) og eftir minnkandi alvarleika innan hvers tíðniflokks.

Tafla 3: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Hvítfrumnafeð		Blóðfrumnafeð Kyrningaleyfi Blóðflagnafeð Daufkyrningafeð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi		Bráðaofnæmisviðbrögð
Innkirtlar				Blóðprólaktín-hækkun	Óeðlileg seyting þvagstimmuvaka
Efnaskipti og næring					Blóðsykurslækkun
Geðræn vandamál	Æsingur Svefnleysi	Geðtruflanir Þunglyndi	Ruglástand Kynhvöt hverfur Minnkuð kynhvöt Óeirð		
Taugakerfi	Utanstrýtu-einkenni Ofhreyfingar Höfuðverkur	Síðkomin hreyfitruflun Hvíldaróþol Hæghreyfingar Hreyfitruflun Truflun á vöðvaspennu Vanhreyfni Ofspenna vöðva Sundl Svefnhöfgi Skjálfti	Flog Parkinsons-einkenni Slæving Ósjálfráður vöðvasamdráttur	Illkynja sefunarheilkenni Hreyfiraskanir Augntin	Hreyfitregða Vélrænn stífleiki í hreyfingum Grímusvipur

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Augu		Augnvöðva- kreppa Sjóntruflanir	Þokusýn		
Hjarta			Hraðtaktur		Sleglatif <i>Torsade de pointes</i> Sleglahraðtaktur Aukaslög
Æðar		Lágþrýstingur Réttstöðu- lágþrýstingur			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Mæði	Berkjukrampi	Bjúgur í barkakýli Raddbandakrampi
Meltingarfæri		Uppköst Ógleði Hægðatregða Munnþurrkur Aukin munnvatns- myndun			
Lifur og gall		Óeðlileg lifrarpróf	Lifrabólga Gula		Bráð lifrabílnun Gallteppa
Húð og undirhúð		Útbrot	Ljósæmis- viðbrögð Ofsakláði Kláði Aukin svitamyndun		Ofnæmisbjúgur Skinnflagnings- bólga Hvítkorna- sundrandi æðabólga
Stoðkerfi og stoðvefur			Hálssveigur Vöðvastífni Vöðvakrampar Stoðkerfisstífni	Kjálkastjarfi Vöðvakippir	Rákvöðvalýsa
Nýru og þvaggfæri		Þvaggteppa			
Meðganga, sængurlega og burðarmál					Heilkenni lyfjafrávarfs hjá nýburum (sjá kafla 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflanir	Tíðateppa Mjólkurflæði Tíðaprautir Brjóstaverkur Brjóstáóþægindi	Asatíðir Tíðaröskun Kynlífsvandamál	Standpína Brjóstastækkun hjá körllum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Ofurhiti Bjúgur Truflanir við gang		Skyndidauði Andlitsbjúgur Lágur líkamshiti
Rannsókn- niðurstöður		Þyngdaraukning Þyngdartap		Lenging QT-bils á hjartalínuriti	

Tilkynnt hefur verið um lengingu QT-bils á hjartalínuriti, sleglatakttruflanir (sleglatif, sleglahraðtaktur), torsade de pointes og skyndidauða í tengslum við haloperidol.

Þekkt áhrif geðrofslyfja

Tilkynnt hefur verið um hjartastopp í tengslum við geðrofslyf.

Tilkynnt hefur verið um segarek í bláæðum, þ.m.t. lungnasegarek og segamyndun í djúplægum bláæðum í tengslum við geðrofslyf. Tíðni er ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni og teikn

Birtingarmyndir ofskömmtnunar haloperidols eru ýkt einkenni af þekktum lyfjafræðilegum áhrifum og aukaverkunum. Mest áberandi einkennin eru veruleg utanstrýtueinkenni, lágþrýstingur og slæving. Utanstrýtueinkenni koma í ljós sem vöðvastífleiki og útbreiddur eða staðbundinn skjálfti. Einnig er háþrýstingur mögulegur frekar en lágþrýstingur.

Í alvarlegri tilfellum gæti sjúklingurinn virst vera í dái með bælda öndun og lágþrýsting sem gæti verið nægilega alvarlegur til að leiða til ástands sem líkist losti. Íhuga skal hættuna á sleglatakttruflunum, hugsanlega í tengslum við lengingu QT-bils.

Meðferð

Ekki er til sértækt mótefni. Meðferð er stuðningsmeðferð. Áhrif lyfjakola hafa ekki verið staðfest. Skilun er ekki ráðlögð sem meðferð við ofskömmtnun því hún fjarlægir aðeins mjög lítið magn af haloperidoli (sjá kafla 5.2).

Opna skal öndunarveg hjá sjúklingum í dái með því að nota kokrennu eða barkaslöngu. Öndunarbæling getur gert öndunaraðstoð nauðsynlega.

Ráðlagt er að fylgjast með hjartalínuriti og lífsmörkum og að halda eftirliti áfram þar til hjartalínurit er eðlilegt. Meðferð við alvarlegum hjartsláttartruflunum með viðeigandi ráðstöfunum til að vinna á móti hjartsláttartruflunum er ráðlögð.

Vinna má á móti lágþrýstingi og losti með gjöf á vökva, plasma eða albúmínþykknir og æðaþrengjandi lyfjum, svo sem dopamini eða noradrenalini, í bláæð. Adrenalin má ekki nota því það getur valdið miklum lágþrýstingi þegar haloperidol er til staðar.

Ráðlagt er að gefa Parkinsonslyf til inndælingar ef um veruleg utanstrýtuviðbrögð er að ræða.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf; geðrofslyf; bútýrófenónafleiður, ATC-flokkur: N05AD01.

Verkunarháttur

Haloperidol er geðrofslyf af flokki bútýrófenóna. Það er öflugur dópamínviðtakablokki af tegund 2 sem hefur miðlæga verkun og hefur í ráðlögðum skömmtum litla alfa-1 andadrenvirka verkun og enga andhistamín- eða andkólínvirka verkun.

Lyfhrif

Haloperidol bælir ranghugmyndir og ofskynjanir sem er bein afleiðing af blokkun á dópamínvirkum boðum í mesolímbíska ferlinu. Miðlægu dópamínblokkandi áhrifin hafa verkun á botnhnoða (basal ganglia) (nigrostriatal knippi). Haloperidol veldur skilvirkri hughreyfisefjun sem útskýrir ákjósanleg áhrif á oflæti og önnur heilkenni uppnáms.

Í áhrifunum á botnhnoða (basal ganglia) liggja líklega óæskilegu utanstrýtuáhrifin á hreyfingu (truflun á vöðvaspennu, hvíldaróþol, Parkinsonseinkenni).

Anddópamínvirk áhrif haloperidols á prólaktínmyndandi frumur (lactotropes) í fremri heiladingli útskýra blóðprólaktínhækkun sem verður vegna hömlunar dópamínmiðlaðrar hömlunar prólaktínseytingar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Meðalaðgengi haloperidols eftir gjöf töflu eða mixtúru er 60 til 70%. Hámarks plasmagildi haloperidols nást almennt innan 2 til 6 klst. eftir inntöku skammts. Mikill breytileiki í plasmabéttni kom fram á milli einstaklinga. Jafnvægi næst innan 1 viku frá upphafi meðferðar.

Dreifing

Meðalbinding haloperidols við plasmaprótein hjá fullorðnum er u.þ.b. 88 til 92%. Mikill breytileiki er á bindingu við plasmaprótein á milli einstaklinga. Haloperidol dreifist hratt til ýmissa vefja og líffæra eins og sést á miklu dreifingarrúmmáli (meðalgildi 8 til 21 l/kg eftir gjöf í bláæð). Haloperidol fer auðveldlega yfir blóð-heilaþröskuldinn. Það fer einnig yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólk.

Umbrot

Haloperidol umbrotnar að verulegu leyti í lifur. Aðalumbrotsleiðir haloperidols hjá mönnum eru m.a. binding við glúkúronsýru, afoxun ketóna, oxandi N-alkýlsvipting og myndun á umbrotsefnum pyridínía. Umbrotsefni haloperidols eru ekki talin hafa marktæk áhrif á virkni þess. Hins vegar stendur afoxunarleiðin fyrir u.þ.b. 23% af umbrotinu og ekki er hægt að útiloka með öllu viðsnúning á afoxaða umbrotsefni haloperidols yfir í haloperidol. Cytokróm P450 ensímin CYP3A4 og CYP2D6 taka þátt í umbroti haloperidols. Hömlun eða virkjun CYP3A4 eða hömlun CYP2D6 getur haft áhrif á umbrot haloperidols. Minnkun í ensímvirkni CYP2D6 getur leitt til aukinnar þéttni haloperidols.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími brotthvarfs haloperidols er að meðaltali 24 klst. (að meðaltali á bilinu 15 til 37 klst.) eftir gjöf til inntöku. Sýnileg úthreinsun haloperidols eftir gjöf utan æða er á bilinu frá 0,9 til 1,5 l/klst./kg og er minni hjá þeim sem eru slakir umbrjótar CYP2D6. Minni CYP2D6 ensímvirkni getur leitt til aukinnar þéttni haloperidols. Breytileiki í útskilnaði haloperidols á milli einstaklinga (frávíksstuðull, %) var metinn sem 44% í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með geðklofa. Eftir inndælingu haloperidols í bláæð var útskilnaður með hægðum 21% af skammti og 33% með þvagi. Minna en 3% af skammti skilst út óbreytt með þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Línulegt samband er á milli skammts haloperidols og plasmabéttni hjá fullorðnum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Plasmabéttni haloperidols hjá öldruðum sjúklingum var meiri en hjá yngri fullorðnum sem fengu sama skammt. Niðurstöður úr litlum klínískum rannsóknum benda til minni úthreinsunar og lengri helmingunartíma brotthvarfs haloperidols hjá öldruðum sjúklingum. Niðurstöðurnar eru innan breytileika sem komið hefur fram varðandi lyfjahlvörf haloperidols. Skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf haloperidols hafa ekki verið metin. Um þriðjungur af skammti haloperidols skilst út með þvagi, að mestu sem umbrotsefni. Minna en 3% af því haloperidoli sem gefið er skilst út óbreytt með þvagi. Umbrotsefni haloperidols eru ekki talin hafa marktæk áhrif á verkun þess þótt ekki sé hægt að útiloka með öllu viðsnúning á afoxaða umbrotsefni haloperidols yfir í haloperidol. Jafnvel þó að ekki sé búist við því að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á brotthvarf haloperidols að því marki að það hafi klíníska þýðingu er varúð ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sérstaklega þeim sem eru með verulega skerðingu vegna langs helmingunartíma haloperidols og afoxaða umbrotsefnisins og hugsanlegrar uppsöfnunar (sjá kafla 4.2).

Vegna mikils dreifingarrúmmáls haloperidols og mikillar próteinbindingar er aðeins mjög lítið magn fjarlægt með skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf haloperidols hafa ekki verið metin. Þó getur skert lifrarstarfsemi haft marktæk áhrif á lyfjahlvörf haloperidols vegna þess að það umbrotnar að verulegu leyti í lifur. Skammtaaðlögun og varúð er því ráðlögð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Takmarkaðar upplýsingar um plasmabéttni komu fram í rannsóknum á börnum þar sem 78 sjúklingar með mismunandi sjúkdóma (geðklofa, geðtruflanir, Tourette heilkenni, einhverfu) fengu haloperidol til inntöku í skömmtum allt að 30 mg/sólarhring hið mesta. Aðallega börn og unglingar á aldrinum frá 2 ára til 17 ára tóku þátt í rannsóknunum. Plasmabéttni sem mæld var á mismunandi tímapiunktum og eftir mislanga meðferðar var annað hvort ekki greinanleg eða náði upp í 44,3 ng/ml að hámarki. Líkt og hjá fullorðnum kom fram mikill breytileiki á plasmabéttni á milli þátttakenda. Tilhneiging var fyrir styttri helmingunartíma hjá börnum samanborið við fullorðna.

Í 2 rannsóknum hjá börnum sem fengu meðferð með haloperidoli við kipparöskun og Tourette heilkenni var jákvæð svörun tengd við plasmabéttina 1 til 4 ng/ml.

Tengsl lyfjahlvarfa og lyfhrifa

Meðferðarbéttni

Samkvæmt birtum upplýsingum úr fjölda klínískra rannsókna næst meðferðarsvörun hjá flestum sjúklingum með bráðan eða langvinnan geðklofa við plasmabéttni á bilinu 1 til 10 ng/ml. Hluti sjúklinga gæti þurft meiri þéttni vegna mikils einstaklingsbundins breytileika á lyfjahlvörfum haloperidols.

Hjá sjúklingum sem eru í fyrsta geðklofakastinu getur meðferðarsvörun náðst við þéttni sem er svo lág sem 0,6 til 3,2 ng/ml, samkvæmt mati sem byggt er á mælingum á bindingu við D₂ viðtaka og þá er gengið út frá því að gildi frá 60 til 80% af bindingu við D₂ viðtaka séu þau heppilegustu til að ná meðferðarsvörun og til að takmarka utanstrýmueinkenni. Að meðaltali myndi þetta þéttibil nást við skammta á bilinu 1 til 4 mg á sólarhring.

Vegna mikils breytileika á milli einstaklinga á lyfjahvörfum haloperidols og á sambandi þéttni og verkunar er ráðlagt að aðlaga einstaklingsbundinn skammt haloperidols samkvæmt svörun sjúklingsins þar sem tekið er tillit til upplýsinga sem gefa til kynna 5 daga biðtíma til að ná helmingi af hámarks meðferðarsvörun. Hugsanlega þarf að mæla þéttni haloperidols í blóði í einstaka tilvikum.

Áhrif á hjarta- og æðakerfi

Hættan á lengingu QTc-bils eykst með skammti haloperidols og við plasmáþéttni haloperidols.

Utanstrýmueinkenni

Utanstrýmueinkenni geta komið fram innan meðferðarbils, þó að tíðnin sé venjulega hærri við skammta sem leiða til hærri meðferðarþéttni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni. Hjá nagdýrum var sýnt fram á að gjöf haloperidols olli minni frjósemi, takmörkuðum vanskapandi áhrifum sem og eiturverkunum á fósturvísa.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum haloperidols kom fram skammtaháð aukning á heiladingulskirtilæxlum og mjólkurkirtlakrabbameini hjá kvenkyns músum. Langvinn dópamín D₂ blokkun og blóðprólaktínhækkun getur hafa valdið þessum æxlum. Mikilvægi þessara niðurstaðna hjá nagdýrum gagnvart áhættu hjá mönnum er óþekkt.

Í nokkrum birtum *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að haloperidol blokkar hERG göng í hjarta. Í fjölda *in vivo* rannsókna hefur gjöf haloperidols í bláæð í nokkrum dýralíkönum valdið marktækri lengingu á QTc-bili við skammta um 0,3 mg/kg, sem leiddi til C_{max} plasmagilda sem voru a.m.k. 7 til 14 sinnum hærri en meðferðarþéttni í plasma sem er 1 til 10 ng/ml sem hafði áhrif hjá meirihluta sjúklinga í klínískum rannsóknum. Þessir skammtar í bláæð, sem lengdu QTc-bil, ollu ekki hjartsláttartruflunum. Í nokkrum dýraránsóknum ollu stærri skammtar af haloperidoli í bláæð, sem voru 1 mg/kg eða stærri, lengingu á QTc-bili og/eða sleglatakttruflunum við C_{max} plasmagildi sem voru a.m.k. 38 til 137 sinnum hærri en meðferðarþéttni í plasma sem hafði áhrif hjá meirihluta sjúklinga í klínískum rannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykureinhýdrat
Maíssterkja
Súkrósi
Talkúm
Hert bómullarfræjaolía.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/álþynnur.

Þynnupakkningar sem innihalda 100 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 660813 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. desember 1966.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. febrúar 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. febrúar 2024.