

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Haldol 5 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 5 mg haloperidol.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn, án sjáanlegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Haldol stungulyf er ætlað til meðferða hjá fullorðnum sjúklingum:

- Skjót stjórn á alvarlegum bráðum hughreyfióróleika í tengslum við geðtruflanir eða oflætislotur í geðhvarfasýki I þegar meðferð til inntöku á ekki við.
- Bráðameðferð við óráði þegar meðferð án lyfja hefur brugðist.
- Meðferð við vægum til miðlungsmiklum rykkjabrettum í Huntingtons sjúkdómi, þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki og meðferð til inntöku á ekki við.
- Stök eða samsett fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum í meðalmikilli eða mikilli hættu á ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki.
- Samsett meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Lítill upphafsskammtur er ráðlagður og skal aðlaga hann eftir svörun sjúklingsins til að ákvarða lámærks skammt sem veitir verkun (sjá kafla 5.2).

Ráðlagðir skammtar fyrir Haldol stungulyf, lausn eru sýndir í töflu 1.

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

<p>Skjót stjórn á alvarlegum bráðum hughreyfióróleika í tengslum við geðtruflanir eða oflætislotur í geðhvarfasýki I þegar meðferð til inntöku á ekki við</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 mg í vöðva.• Má endurtaka á klukkustundar fresti þar til fullnægjandi stjórn næst á einkennum.• Hjá meirihluta sjúklinga eru skammtar allt að 15 mg/sólarhring fullnægjandi. Hámarksskammtur er 20 mg/sólarhring.• Meta skal áframhaldandi notkun Haldol snemma í meðferðinni (sjá kafla 4.4). Meðferð með Haldol stungulyfi verður að stöðva eins fljótt og klínísk svörun segir til um og ef þörf er fyrir frekari meðferð skal hefja gjöf haloperidols til inntöku í skammtahlutfallinu 1:1 og fylgja eftir með skammtaaðlögun miðað við klíníska svörun.
<p>Bráðameðferð við óráði þegar meðferð án lyfja hefur brugðist</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 til 10 mg í vöðva.• 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 vægum til miðlungsmiklum rykkjabrettum í Huntingtons sjúkdómi, þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki og meðferð til inntöku á ekki við</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 til 5 mg í vöðva.• Má endurtaka á klukkustundar fresti þar til fullnægjandi stjórn næst á einkennum eða að hámarki 10 mg/sólarhring.
<p>Stök eða samsett fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum í meðalmikilli eða mikilli hættu á ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 til 2 mg í vöðva í upphafi svæfingar eða 30 mínútum áður en svæfingu lýkur.
<p>Samsett meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð þegar önnur lyf hafa ekki áhrif eða þolast ekki</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 til 2 mg í vöðva.

Meðferð hætt

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður upphafsskammtar haloperidols hjá öldruðum er hálfur minnsti skammtur fullorðinna.

Frekari skammta má gefa og aðlaga samkvæmt svörun sjúklingsins. Mælt er með að gæta varúðar og auka skammta smám saman hjá öldruðum sjúklingum.

Hámarksskammtur 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 lyfjahvörf haloperidols hafa ekki verið metin. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð en varúð er ráðlögð við meðferð sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi geta þó þurft minni upphafsskammt þar sem síðari skammtar eru gefnir og aðlagðir samkvæmt svörum sjúklings (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf haloperidols hafa ekki verið metin. Þar sem haloperidol umbrotnar að miklu leyti í lifur er ráðlagt að helminga upphafsskammt. Frekari skammta má gefa og aðlaga samkvæmt svörum sjúklingsins (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Haldol stungulyfs hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eingöngu er ráðlagt að nota Haldol stungulyf til inndælingar í vöðva (sjá kafla 4.4). Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun Haldol stungulyfs í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Dá.
- Bæling miðtaugakerfis.
- Parkinson sjúkdómur.
- Lewy body vitglöp.
- Ágeng ofankjarnalömun.
- Þekkt lenging QTc-bils eða meðfætt heilkenni langs QT-bils.
- Nýlegt brátt hjartadrep.
- Vanmeðhöndluð hjartabilun.
- Saga um sleglataktruflanir eða *torsades de pointes*.
- Ómeðhöndluð blóðkalúmlækkun.
- 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 hætt á dauðsföllum. Greiningar á sautján samanburðarrannsóknum 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 hefi 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.

Haldol stungulyf er ekki ætlað til meðferðar við atferlistruflunum sem tengjast vitglöpum.

Áhrif á hjarta- og æðakerfi

Tilkynnt hefur verið um lengingu QTc-bils og/eða sleglataktruflanir, 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 meltingarvegjar, sérstaklega við gjöf í bláæð.

Eingöngu er ráðlagt að nota Haldol stungulyf til inndælingar í vöðva. Sé lyfið hins vegar gefið í bláæð skal fylgjast stöðugt með hjartalínuriti vegna lengingar á QTc-bili og sleglataktruflana.

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 áður en lyfið er gefið í vöðva. Meðan á meðferð stendur skal meta þörf á eftirfylgni með hjartalínuriti hjá öllum sjúklingum til að greina lengingu QTc-bils og sleglataktruflanir, en samfelld eftirfylgni er ráðlögð við endurtekna skammta í vöðva. Ráðlagt er að fylgjast með hjartalínuriti í allt að 6 klst. eftir gjöf Haldol stungulyfs hjá sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð eða meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð.

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 blóðmagnesiumlækkun eykur hættu á sleglataktruflunum 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. réttstöðuprýstingsfall) (sjá kafla 4.8). Varúð er ráðlögð þegar haloperidol er gefið sjúklingum sem eru með lágþrýsting eða fá réttstöðuprýstingsfall.

Heilaáföll

Í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum 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 náð 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 einkenni 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 slemmyndun, 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 ráðlagt að helminga upphafsskammtinn og gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Tilkynnt hefur verið um einstaka tilfalli 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 brjóstaaæxlum hjá mönnum. Þó að ekki hafi verið sýnt fram á nein greinileg tengsl á milli notkunar geðrofslyfja og brjóstaaæxla 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 geðhvarfasýki 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 umbriótar CYP2D6

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

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 umbrotnar 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, duloxetin, paroxetin, promethazin, sertralin, venlafaxin.
- Blandaðir CYP3A4 og CYP2D6 hemlar – fluoxetin, 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 vísbendinga 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 lítúms og haloperidols: heilakvilli, utanstrýtueinkenni, 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 lítúms 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 tímabundið 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 samanburðarránsóknum (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 ránsóknum og 1 ránsókn þar sem samband skammta og verkunar var kannað.

Í töflu 2 eru eftirfarandi aukaverkanir:

- Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum ránsóknum á haloperidoli.
- Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum ránsóknum 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 ránsóknum eða faraldsfræðilegum ránsóknum á haloperidoli og flokkuð á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar:	$\geq 1/10$
Algengar:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Sjaldgæfar:	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Mjög sjaldgæfar:	$\geq 1/10.000$ 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 2: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Hvítrumnafæð		Blóðfrumnafæð Kyrningaleysi Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi		Bráðaofnæmisviðbrögð
Innkirtlar				Blóðprólaktín-hækkun	Óeðlileg seyting þvagstimmuvaka

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
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 vöðva- samdráttur	Illkynja sefunar- heilkenni Hreyfiraskanir Augntin	Hreyfitregða Vélrænn stífleiki í hreyfingum Grímusvipur
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 lifrabíln Gallteppa
Húð og undirhúð		Útbrot	Ljósæmis- viðbrögð Ofsakláði Kláði Aukin svitamyndun		Ofnæmisjúgur Skinnflagnings- bólga Hvítkorna- sundrandi æðabólga
Stoðkerfi og stoðvefur			Hálssveigur Vöðvastífni Vöðvakrampar Stoðkerfisstífni	Kjálkastjarfi Vöðvakippir	Rákvöðvalýsa
Nýru og þvafæri		Þvagteppa			

Líffæraflokkur	Aukaverkun				
	Tíðni				
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál					Heilkenni lyfjafrávarfs hjá nýburum (sjá kafla 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst		Ristruflanir	Tíðateppa Mjólkurflæði Tíðaprautir Brjóstaverkur Brjóstaóbægindi	Asatíðir Tíðaröskun Kynlífsvandamál	Standpína Brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Ofurhiti Bjúgur Truflanir við gang		Skyndidauði Andlitsbjúgur Lágur líkamshiti
Rannsóknaniðurstöður		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 Ofskömmun

Einkenni og vísbendingar

Birtingarmyndir ofskömmunar 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. Skilun er ekki ráðlögð sem meðferð við ofskömmun 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 æðapregjandi 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. Auk þess hafa anddópamínvirku áhrifin verkun á ræsisvæði efnaviðtaka í aftasta reit (area postrema) sem útskýra virknina gegn ógleði og uppköstum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inndælingu í vöðva frásogast haloperidol algjörlega. Hámarks plasmabéttni haloperidols er náð á innan við 20 til 40 mínútum.

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 brjóstamjól.

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 21 klst. (á bilinu 13 til 36 klst.) eftir inndælingu í vöðva. 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 lyfjahvörf haloperidols. Skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf 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 lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf haloperidols hafa ekki verið metin. Þó getur skert lifrastarfsemi haft marktæk áhrif á lyfjahvörf haloperidols vegna þess að það umbrotnar að verulegu leyti í lifur. Því er ráðlagt er að helminga upphafsskammtinn og gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Meðferðarþéttni

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

Hjá sjúklingum sem eru í fyrsta geðklofakastinu getur meðferðarsvörum 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 meðferðarsvörum 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 svörum sjúklingsins þar sem tekið er tillit til upplýsinga sem gefa til kynna 5 daga biðtíma til að ná helmingi af hámarks meðferðarsvörum. 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 erfðaeftni. Hjá nagdýrum var sýnt fram á að gjöf haloperidols olli minni frjósemi, takmörkuðum vanskapanði 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 dýrarannsóknum 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

Mjólkursýra, vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

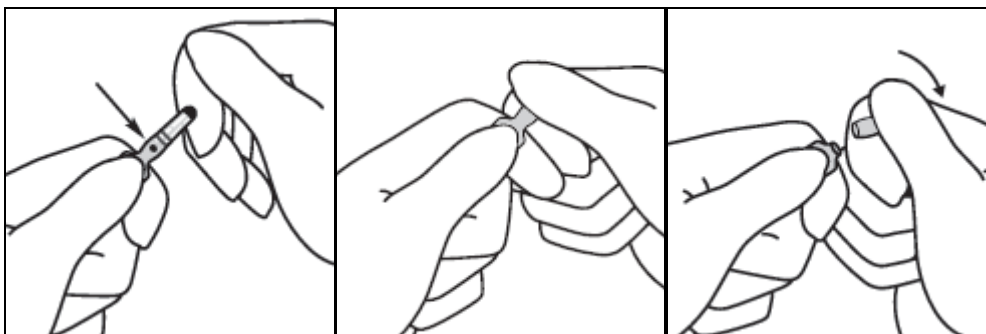
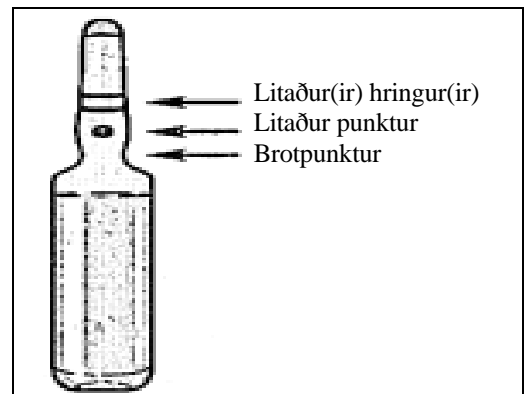
6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml af lausn í gulbrúnni glerlykju.

Pakkningar innihalda 5 lykjur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

- Áður en lykjan er notuð skal rúlla henni í stutta stund á milli beggja lófa til að velgja lyfið.
- Haldið lykjunni á milli þumalfingurs og vísifingurs en haldið ekki um efsta hlutann á lykjunni.
- Takið með hinni hendinni um efsta hluta lykjunnar og setjið vísifingur við háls lykjunnar og þumalfingur á litaða punktinn samsíða lituðu auðkennishringjunum.
- Haldið þumalfingri á punktinum og brjótið efsta hluta lykjunnar ákveðið af á meðan haldið er fast um hinn hluta lykjunnar með hendinni.



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 970266 (IS).

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. janúar 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. febrúar 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. desember 2023.