

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HALDOL Decanoas 50 mg/ml oplossing voor injectie
HALDOL Decanoas 100 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

50 mg/ml oplossing voor injectie:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 70,52 mg haloperidoldecanoaat, overeenkomend met 50 mg haloperidol.

100 mg/ml oplossing voor injectie:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 141,04 mg haloperidoldecanoaat, overeenkomend met 100 mg haloperidol.

Hulpstoffen met bekend effect:

50 mg/ml en 100 mg/ml oplossing voor injectie:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 15 mg benzylalcohol en maximaal 1 ml sesamololie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Licht geelbruine, enigszins viskeuze oplossing. Vrij van zichtbare vreemde deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HALDOL Decanoas is geïndiceerd voor onderhoudsbehandeling van schizofrenie en schizoaffectieve stoornis bij volwassen patiënten die op dit moment stabiel zijn met orale haloperidol (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het instellen van de behandeling en het titreren van de dosis dient onder nauwlettend klinisch toezicht plaats te vinden.

Dosering

De individuele dosis hangt af van zowel de ernst van de symptomen als van de huidige dosis orale haloperidol. Patiënten dienen altijd met de laagst mogelijke, effectieve onderhoudsdosis te worden behandeld.

Aangezien de startdosis van haloperidoldecanoaat is gebaseerd op een veelvoud van de dagdosis van orale haloperidol, kan er geen specifiek advies worden gegeven voor overschakeling van andere antipsychotica (zie rubriek 5.1).

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Tabel 1: Haloperidoldecanoaat dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder

<p>Overschakeling van orale haloperidol</p> <ul style="list-style-type: none">• Een dosis haloperidoldecanoaat van 10 tot 15 keer de eerdere dagelijkse dosis van orale haloperidol wordt aanbevolen.• Op grond van deze conversie bedraagt de dosis haloperidoldecanoaat voor de meeste patiënten 25 tot 150 mg.
<p>Voortzetting van de behandeling</p> <ul style="list-style-type: none">• Het wordt aanbevolen de dosis haloperidoldecanoaat aan te passen met maximaal 50 mg elke 4 weken (gebaseerd op de respons van de individuele patiënt) tot een optimaal therapeutisch effect wordt bereikt.• De meest effectieve dosis ligt naar verwachting tussen 50 tot 200 mg.• Het wordt aanbevolen de individuele risico's en voordelen te beoordelen wanneer doses van meer dan 200 mg elke 4 weken worden overwogen.• Een maximale dosis van 300 mg elke 4 weken dient niet te worden overschreden, omdat zorgen over de veiligheid zwaarder wegen dan de klinische voordelen van de behandeling.
<p>Toedieningsinterval</p> <ul style="list-style-type: none">• Gewoonlijk 4 weken tussen injecties.• Aanpassing van het toedieningsinterval kan noodzakelijk zijn (gebaseerd op de respons van de individuele patiënt).
<p>Aanvulling met non-decanoaat haloperidol</p> <ul style="list-style-type: none">• Aanvulling met non-decanoaat haloperidol kan worden overwogen tijdens overschakeling op HALDOL Decanoas, bij een dosisaanpassing of bij episoden van exacerbatie van psychotische symptomen (gebaseerd op de respons van de individuele patiënt).• De gecombineerde totale dosis haloperidol uit beide formuleringen mag niet hoger zijn dan de overeenkomende maximale orale dosis haloperidol van 20 mg/dag.

Speciale populaties

Ouderen

Tabel 2: Haloperidoldecanoaat dosisaanbevelingen voor oudere patiënten

<p>Overschakeling van orale haloperidol</p> <ul style="list-style-type: none">• Een lage dosis haloperidoldecanoaat van 12,5 tot 25 mg wordt aanbevolen.
<p>Voortzetting van de behandeling</p> <ul style="list-style-type: none">• Het wordt aanbevolen de dosis haloperidoldecanoaat alleen aan te passen indien nodig (gebaseerd op de respons van de individuele patiënt) totdat een optimaal therapeutisch effect wordt verkregen.• De meest effectieve dosis ligt naar verwachting tussen 25 tot 75 mg.• Doses hoger dan 75 mg elke 4 weken mogen enkel overwogen worden in patiënten die hogere doses verdragen hebben en na herbeoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's van de individuele patiënt.

Toedieningsinterval

- Gewoonlijk 4 weken tussen injecties.
- Aanpassing van het toedieningsinterval kan nodig zijn (gebaseerd op de respons van de individuele patiënt).

Aanvulling met non-decanoaat haloperidol

- Aanvulling met non-decanoaat haloperidol kan worden overwogen tijdens overschakeling op HALDOL Decanoas, bij een dosisaanpassing of bij episoden van exacerbatie van psychotische symptomen (gebaseerd op de respons van de individuele patiënt).
- De gecombineerde totale dosis haloperidol uit beide formuleringen mag niet hoger zijn dan de overeenkomende maximale orale dosis van haloperidol van 5 mg/dag of de voorheen toegediende dosis orale haloperidol, in patiënten die langdurige behandeling met orale haloperidol gekregen hebben.

Nierinsufficiëntie

De invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen, maar voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie. Echter, patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kunnen een lagere startdosis nodig hebben, met daaropvolgend dosisaanpassingen met kleinere verhogingen en met grotere tussenpozen dan bij patiënten zonder nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

De invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Aangezien haloperidol uitgebreid in de lever wordt gemetaboliseerd, wordt aanbevolen de startdosis te halveren en de dosis met kleinere stappen te verhogen en met langere tussenpozen aan te passen dan bij patiënten zonder leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van HALDOL Decanoas bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

HALDOL Decanoas is uitsluitend bedoeld voor intramusculaire toediening en mag niet intraveneus worden toegediend. Het wordt toegediend als een diepe intramusculaire injectie in de bilspeer. Het wordt aanbevolen af te wisselen tussen de beide bilspeeren. Aangezien de toediening van hoeveelheden van meer dan 3 ml oncomfortabel is voor de patiënt, worden dergelijke grote hoeveelheden niet aanbevolen. Voor instructies voor hantering van HALDOL Decanoas, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Comateuze toestand.
- Depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS).
- Ziekte van Parkinson.
- 'Lewy body'-dementie.
- Progressieve supranucleaire verlamming.
- Bekende QTc-intervalverlenging of het congenitale lange QT-syndroom.

- Recent acuut myocardinfarct.
- Niet-gecompenseerd hartfalen.
- Voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie of torsade de pointes.
- Niet-gecorrigeerde hypokaliëmie.
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie

Zeldzame gevallen van plotselinge dood zijn gemeld bij psychiatrische patiënten die werden behandeld met antipsychotica, waaronder haloperidol (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose die met antipsychotica worden behandeld, hebben een verhoogd risico op overlijden. Analyses van zeventien placebogecontroleerde studies (modale duur 10 weken), grotendeels bij patiënten die atypische antipsychotica gebruikten, toonden bij behandelde patiënten een risico op overlijden van 1,6 tot 1,7 keer het risico op overlijden bij patiënten behandeld met placebo. In de loop van een karakteristiek 10 weken durende gecontroleerde studie was het overlijdenspercentage bij patiënten die met antipsychotica werden behandeld ongeveer 4,5% vergeleken met een percentage van ongeveer 2,6% in de placebogroep. Hoewel de doodsoorzaak varieerde, bleek het merendeel van de sterfgevallen cardiovasculair (bijv. hartfalen, plotselinge dood) of infectieus (bijv. pneumonie) van aard te zijn. Observatieve studies suggereren dat de behandeling van oudere patiënten met haloperidol ook geassocieerd is met een toegenomen mortaliteit. Deze associatie is bij haloperidol mogelijk groter dan bij atypische antipsychotische geneesmiddelen, is het meest uitgesproken in de eerste 30 dagen na de start van de behandeling en houdt minstens 6 maanden aan. In hoeverre deze associatie is toe te schrijven aan het geneesmiddel of dat patiëntkenmerken hier ook een rol in spelen, is nog niet opgehelderd.

HALDOL Decanoas is niet geïndiceerd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.

Cardiovasculaire effecten

Naast plotselinge dood zijn er QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën gemeld met haloperidol (zie rubriek 4.3 en 4.8). Het risico op deze voorvallen, lijkt toe te nemen met hoge doses, hoge plasmaconcentraties, bij gepredisponerde patiënten of bij parenteraal gebruik, vooral bij intraveneuze toediening.

HALDOL Decanoas mag niet intraveneus worden toegediend.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bradycardie, hartziekte, familiale voorgeschiedenis van QTc-verlenging of een voorgeschiedenis van blootstelling aan grote hoeveelheden alcohol.

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten bij wie hoge plasmaconcentraties kunnen optreden (zie rubriek 4.4, Trage CYP2D6 metaboliseerders).

Voorafgaand aan behandeling wordt een baseline-ECG aanbevolen. Tijdens de behandeling dient bij alle patiënten de noodzaak van ECG-monitoring op verlenging van het QTc-interval en op ventriculaire aritmieën te worden onderzocht. Tijdens de behandeling wordt aanbevolen de dosis te verlagen als het QTc-interval verlengd is, maar haloperidol moet worden stopgezet als het QTc-interval langer duurt dan 500 ms.

Verstoring van de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhoogt de kans op ventriculaire aritmieën en moet worden gecorrigeerd voordat de behandeling met haloperidol wordt gestart. Daarom wordt aangeraden om de elektrolytenbalans bij baseline en periodiek te monitoren.

Tachycardie en hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie) zijn ook gemeld (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden wanneer haloperidol wordt toegediend aan patiënten die hypotensie of orthostatische hypotensie vertonen.

Cerebrovasculaire voorvallen

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies in de populatie met dementie was met enkele atypische antipsychotica sprake van een ongeveer 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen. In observationele studies waarin het percentage beroertes bij oudere patiënten die waren blootgesteld aan een antipsychoticum werd vergeleken met het percentage beroertes bij degenen die niet aan dergelijke geneesmiddelen waren blootgesteld, werd bij de blootgestelde patiënten een verhoogd percentage beroertes gevonden. Deze toename kan met alle butyrofenonen, waaronder haloperidol, hoger zijn. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Voor andere patiëntpopulaties kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten. HALDOL Decanoas moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor beroerte.

Neuroleptisch maligne syndroom

Haloperidol is in verband gebracht met neuroleptisch maligne syndroom: een zeldzame idiosyncratische reactie die wordt gekenmerkt door hyperthermie, gegeneraliseerde spierrigiditeit, autonome instabiliteit, bewustzijnsverandering en verhoogde serumcreatinefosfokinasespiegels. Hyperthermie is vaak een vroeg teken van dit syndroom. De behandeling met antipsychotica moet onmiddellijk worden gestaakt en er moeten passende ondersteunende therapie en nauwlettende monitoring worden ingesteld.

Tardieve dyskinesie

Bij langdurige behandeling met of na stopzetting van het geneesmiddel kan bij sommige patiënten tardieve dyskinesie optreden. Het syndroom wordt voornamelijk gekenmerkt door ritmische onwillekeurige bewegingen van tong, gezicht, mond of kaak. Bij sommige patiënten kunnen deze manifestaties permanent zijn. Het syndroom kan worden gemaskeerd wanneer de behandeling opnieuw wordt ingesteld, wanneer de dosis wordt verhoogd of wanneer wordt overgeschakeld op een ander antipsychoticum. Als de tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet stopzetting van alle antipsychotica, waaronder HALDOL Decanoas, worden overwogen.

Extrapiramidale symptomen

Er kunnen extrapiramidale symptomen optreden (bijv. tremor, rigiditeit, hypersalivatie, bradykinesie, akathisia, acute dystonie). Het gebruik van haloperidol is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisia, dat wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of storende rusteloosheid en aandrang tot bewegen, vaak in combinatie met niet kunnen stilzitten of stilstaan. De kans hierop is het grootst in de eerste paar weken van behandeling. Bij patiënten bij wie deze symptomen ontstaan, kan verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Acute dystonie kan optreden tijdens de eerste dagen van de haloperidol-behandeling, maar later optreden van dystonie en optreden van dystonie na een dosisverhoging zijn ook gemeld. Symptomen van dystonie kunnen onder meer zijn: torticollis, gezichtsgrimassen, trismus, tongprotrusie en abnormale oogbewegingen, waaronder oculogyrische crisis. Mannen en jongere leeftijdsgroepen hebben een hoger risico op dergelijke reacties. Bij acute dystonie kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het geneesmiddel stop te zetten.

Antiparkinsonmedicatie van het anticholinerge type kan zo nodig worden voorgeschreven om de extrapiramidale symptomen te behandelen, maar het wordt aanbevolen deze niet standaard voor te schrijven als preventieve maatregel. Als gelijktijdige behandeling met een antiparkinsonmiddel vereist is, kan het nodig zijn dit voort te zetten na stopzetting van HALDOL Decanoas als de excretie ervan

sneller verloopt dan die van haloperidol om de ontwikkeling of verergering van de extrapiramidale symptomen te voorkomen. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke toename van de intra-oculaire oogdruk wanneer anticholinerge geneesmiddelen, waaronder antiparkinsonmedicatie, gelijktijdig met HALDOL Decanoas worden toegediend.

Epileptische aanvallen/convulsies

Er is gemeld dat epileptische aanvallen door haloperidol kunnen worden opgewekt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie en bij patiënten met aandoeningen die kunnen leiden tot epileptische aanvallen (bijv. ontwenning van alcoholgebruik en hersenbeschadiging).

Lever- en galproblemen

Aangezien haloperidol door de lever wordt gemetaboliseerd, wordt dosisaanpassing geadviseerd en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2). Geïsoleerde gevallen van leverfunctieafwijkingen of hepatitis, het vaakst cholestatische, zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Endocriene problemen

Thyroxine kan de toxiciteit van haloperidol bevorderen. Antipsychoticatherapie dient bij patiënten met hyperthyreoïdie altijd met voorzichtigheid te worden toegediend en altijd in combinatie met een behandeling gericht op euthyreoïdie.

Hormonale effecten van antipsychotica zijn onder meer hyperprolactinemie, die kan leiden tot galactorroe, gynaecomastie en oligomenorroe of amenorroe (zie rubriek 4.8). Weefselkweekonderzoek duidt erop dat de celgroei in humane borsttumoren door prolactine kan worden gestimuleerd. Hoewel er in klinische en epidemiologische studies geen duidelijk verband is aangetoond tussen de toediening van antipsychotica en humane borsttumoren, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. HALDOL Decanoas moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijke prolactineafhankelijke tumoren (zie rubriek 5.3).

Hypoglykemie en het syndroom van antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie (SIADH) zijn met haloperidol gemeld (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

Gevalen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn met antipsychotica gemeld. Aangezien patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten vóór en tijdens behandeling met HALDOL Decanoas alle mogelijke risicofactoren voor VTE worden geïdentificeerd en moeten er preventieve maatregelen worden genomen.

Instelling van de behandeling

Patiënten bij wie therapie met HALDOL Decanoas wordt overwogen, moeten in eerste instantie met oraal haloperidol worden behandeld om de kans op een onverwachte overgevoeligheid voor haloperidol te verkleinen.

Patiënten met depressie

Het wordt aanbevolen HALDOL Decanoas niet als monotherapie te gebruiken bij patiënten bij wie depressie overheerst. Het kan worden gecombineerd met antidepressiva om aandoeningen te behandelen waarbij depressie en psychose naast elkaar voorkomen (zie rubriek 4.5).

Trage CYP2D6 metaboliseerders

HALDOL Decanoas moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten van wie bekend is dat ze trage metaboliseerders zijn van cytochroom P450 (CYP) 2D6 en die gelijktijdig een CYP3A4-remmer toegediend krijgen.

Hulpstoffen van HALDOL Decanoas

HALDOL Decanoas bevat benzylalcohol, wat allergische reacties kan veroorzaken. Vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose) moet HALDOL Decanoas met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis en bij patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

HALDOL Decanoas bevat sesamololie, wat in zeldzame gevallen ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Cardiovasculaire effecten

HALDOL Decanoas is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.3). Voorbeelden zijn onder meer:

- Klasse IA antiaritmica (bijv. disopyramide, kinidine).
- Klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron, dofetilide, dronedaron, ibutilide, sotalol).
- Bepaalde antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram).
- Bepaalde antibiotica (bijv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin, telitromycine).
- Andere antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozide, ziprasidon)
- Bepaalde antimycotica (bijv. pentamidine).
- Bepaalde antimalariamiddelen (bijv. halofantrine).
- Bepaalde gastro-intestinale geneesmiddelen (bijv. dolasetron).
- Bepaalde geneesmiddelen gebruikt bij kanker (bijv. toremifen, vandetanib).
- Bepaalde andere geneesmiddelen (bijv. bepridil, methadon).

Deze lijst is niet volledig.

Voorzichtigheid is geboden wanneer HALDOL Decanoas wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de elektrolytenbalans verstoren (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van haloperidol kunnen verhogen

Haloperidol wordt via verschillende routes gemetaboliseerd (zie rubriek 5.2). De belangrijkste routes zijn glucuronidering en ketonreductie. Het cytochroom P450-enzymstelsel is er ook bij betrokken, in het bijzonder CYP3A4 en, in mindere mate, CYP2D6. Remming van deze metabole routes door een ander geneesmiddel of een afname van de activiteit van het CYP2D6-enzym kan resulteren in verhoogde haloperidolconcentraties. Het effect van CYP3A4-remming en van verlaagde activiteit van het CYP2D6-enzym kan additief zijn (zie rubriek 5.2). Gebaseerd op beperkte en soms tegenstrijdige informatie kan de potentiële stijging van de haloperidolplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4- en/of CYP2D6-remmer variëren tussen 20 en 40%, hoewel in sommige gevallen stijgingen tot wel 100% zijn gemeld. Voorbeelden van geneesmiddelen die de

haloperidolplasmaconcentraties kunnen verhogen (gebaseerd op klinische ervaring of een geneesmiddelinteractiemechanisme) zijn onder meer:

- CYP3A4-remmers – alprazolam, fluvoxamine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, saquinavir, verapamil, voriconazol.
- CYP2D6-remmers – bupropion, chloorpromazine, duloxetine, paroxetine, promethazine, sertraline, venlafaxine.
- Remmers van zowel CYP3A4 als CYP2D6: fluoxetine, ritonavir.
- Onduidelijk mechanisme – buspiron.

Deze lijst is niet volledig.

Verhoogde plasmaconcentraties van haloperidol kunnen resulteren in een verhoogd risico op ongewenste voorvallen, waaronder QTc-verlenging (zie rubriek 4.4). Verlenging van QTc is waargenomen wanneer haloperidol werd gegeven in combinatie met de metabole remmers ketoconazol (400 mg/dag) en paroxetine (20 mg/dag).

Het wordt aanbevolen patiënten die haloperidol tegelijk met dergelijke geneesmiddelen innemen, te monitoren op tekenen of symptomen van verhoogde of verlengde farmacologische effecten van haloperidol en de dosis HALDOL Decanoas te verlagen voor zover noodzakelijk wordt geacht.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van haloperidol kunnen verlagen

Gelijktijdige toediening van haloperidol met krachtige enzyminductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentraties van haloperidol geleidelijk verlagen zodanig dat de werkzaamheid kan afnemen. Voorbeelden zijn onder meer:

- Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Deze lijst is niet volledig.

Na enkele dagen behandeling kan enzyminductie worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt doorgaans waargenomen na ongeveer 2 weken en kan na het stoppen van de behandeling met het betreffende geneesmiddel nog eenzelfde periode aanhouden. Tijdens combinatiebehandeling met CYP3A4-inductoren wordt aanbevolen patiënten te monitoren en de dosis HALDOL Decanoas te verhogen voor zover noodzakelijk wordt geacht. Na stopzetting van de CYP3A4-inductor kan de concentratie van haloperidol geleidelijk stijgen en het kan daarom nodig zijn de dosis HALDOL Decanoas te verlagen.

Van natriumvalproaat is bekend dat het de glucuronidering remt, maar geen invloed heeft op de plasmaconcentraties van haloperidol.

Effect van haloperidol op andere geneesmiddelen

Haloperidol kan de onderdrukking van het CZS die wordt veroorzaakt door alcohol of geneesmiddelen met een CZS-onderdrukkende werking, zoals hypnotica, sedativa of sterke analgetica, versterken. Bij een combinatie met methyldopa is ook een versterkt effect op het CZS gemeld.

Haloperidol kan de werking van adrenaline en andere sympathicomimetica (bijv. stimulantia zoals amfetaminen) tegengaan en de bloeddrukverlagende effecten van adrenerge blokkerende middelen zoals guanethidine ongedaan maken.

Haloperidol kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegengaan.

Haloperidol is een remmer van CYP2D6. Haloperidol remt het metabolisme van tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine, desipramine), waardoor de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen stijgen.

Andere vormen van interactie

In zeldzame gevallen werden de volgende symptomen gemeld tijdens het gelijktijdige gebruik van lithium en haloperidol: encefalopathie, extrapiramidale symptomen, tardieve dyskinesie, neuroleptisch maligne syndroom, acuut hersensyndroom en coma. De meeste van deze symptomen waren reversibel. Het blijft onduidelijk of dit een onmiskenbaar ziektebeeld betreft.

Niettemin wordt geadviseerd om bij patiënten die gelijktijdig met lithium en HALDOL Decanoas worden behandeld, de therapie onmiddellijk te staken als dergelijke symptomen optreden.

Antagonisme van de werking van het anticoagulans fenindion is gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 400 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat haloperidol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Echter, er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van geboorteafwijkingen na foetale blootstelling aan haloperidol in combinatie met andere geneesmiddelen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van HALDOL Decanoas te vermijden tijdens de zwangerschap.

Pasgeborenen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder haloperidol) hebben risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die in ernst en in duur kunnen variëren. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood of voedingsstoornis. Daarom wordt aanbevolen pasgeboren zuigelingen nauwlettend te monitoren.

Borstvoeding

Haloperidol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Kleine hoeveelheden haloperidol zijn aangetoond in het plasma en de urine van met moedermelk gevoede pasgeborenen van moeders die behandeld zijn met haloperidol. Er is onvoldoende informatie over de effecten van haloperidol bij met moedermelk gevoede zuigelingen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met HALDOL Decanoas moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Haloperidol verhoogt de prolactinespiegel. Hyperprolactinemie kan hypothalamisch GnRH onderdrukken, resulterend in een verminderde afgifte van gonadotrofinen uit de hypofyse. Dit kan de reproductieve functie remmen door verstoring van de gonadale steroïdogenese bij zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

HALDOL Decanoas heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enige mate van sedatie of verminderde alertheid kan optreden, met name bij hogere doses en aan het begin van de behandeling en kan door alcohol worden versterkt. Het is aanbevolen patiënten te adviseren om tijdens de behandeling geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot hun gevoeligheid bekend is.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van haloperidoldecanoaat werd onderzocht bij 410 patiënten die deelnamen aan 3 vergelijkende studies (bij 1 studie werden haloperidoldecanoaat en flufenazine vergeleken en bij 2 studies werd de decanoaatformulering vergeleken met orale haloperidol), aan 9 open-labelstudies en 1 dosis-responsstudie.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies waren de meest gemelde bijwerkingen: extrapiramidale stoornis (14%), tremor (8%), parkinsonisme (7%), spierrigiditeit (6%) en somnolentie (5%).

Daarnaast werd de veiligheid van haloperidol onderzocht bij 284 met haloperidol behandelde patiënten die deelnamen aan 3 placebogecontroleerde klinische studies en bij 1295 met haloperidol behandelde patiënten die deelnamen aan 16 dubbelblinde, actief-gecontroleerde klinische studies.

In tabel 3 staan de bijwerkingen als volgt vermeld:

- gemeld in klinische studies met haloperidoldecanoaat;
- gemeld in klinische studies met haloperidol (non-decanoaat-formuleringen) en gerelateerd aan het werkzame deel;
- afkomstig van postmarketingervaring met haloperidol en haloperidoldecanoaat.

De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op (of geschat op basis van) klinische studies of epidemiologische studies met haloperidoldecanoaat en zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De bijwerkingen worden gepresenteerd volgens systeem/orgaanklasse en binnen elke frequentie categorie in afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen					Pancytopenie Agranulocytose Trombocytopenie Leukopenie Neutropenie
Immuun-systeem-aandoeningen					Anafylactische reactie Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen					Antidiuretisch hormoonsecretiedeficiëntie Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hypoglykemie
Psychische stoornissen		Depressie Insomnia			Psychotische stoornis Agitatie Verwarde toestand Libidoverlies Verminderd libido Rusteloosheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	Extrapiramidale stoornis	Akathisia Parkinsonisme Maskergelaat Tremor Somnolentie Sedatie	Akinesie Dyskinesie Dystonie Tandradfenomeen Hypertonie Hoofdpijn		Neuroleptisch maligne syndroom Tardieve dyskinesie Convulsie Bradykinesie Hyperkinesie Hypokinesie Duizeligheid Spiercontracties onwillekeurig Motore disfunctie Nystagmus
Oog-aandoeningen			Oculogyrische crisis Gezichtsvermogen wazig Visusstoornis		
Hart-aandoeningen			Tachycardie		Ventrikelfibrilleren Torsade de pointes Ventriculaire tachycardie Extrasystoles
Bloedvat-aandoeningen					Hypotensie Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					Larynxoedeem Bronchospasme Laryngospasme Dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Constipatie Droge mond Speekselhypersecretie			Braken Nausea

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Lever- en gal- aandoeningen					Acuut leverfalen Hepatitis Cholestase Geelzucht Leverfunctietests abnormaal
Huid- en onderhuid- aandoeningen					Angio-oedeem Exfoliatieve dermatitis Leukocytoclastische vasculitis Fotosensitiviteitsreactie Urticaria Pruritus Rash Hyperhidrose
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Spierrigiditeit			Rabdomyolyse Torticollis Trismus Spierspasmen Spiertrekkingen Skeletspierstijfheid
Nier- en urine- aandoeningen					Urineretentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Geneesmiddel- ontwenning- verschijnselensyndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen		Seksuele disfunctie			Priapisme Amenorroe Galactorroe Dysmenorroe Menorragie Erectiele disfunctie Gynaecomastie Menstruatiestoornis Borstpijn Gevoelige borsten
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen		Injectieplaats- reactie			Plotselinge dood Gezichtsoedeem Oedeem Hyperthermie Hypothermie Loopstoornis Injectieplaatsabces
Onderzoeken		Gewicht verhoogd			Elektrocardiogram QT verlengd Gewicht verlaagd

QT-verlenging op electrocardiogram, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie), torsade de pointes en plotselinge dood zijn met haloperidol gemeld.

Klasse-effect van antipsychotica

Bij gebruik van antipsychotica is hartstilstand gemeld.

Bij gebruik van antipsychotica zijn gevallen gemeld van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en diepveneuze trombose. De frequentie is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Hoewel overdosering met parenterale medicatie minder waarschijnlijk is dan met orale medicatie, zijn de volgende bijzonderheden gebaseerd op orale haloperidol, waarbij ook rekening is gehouden met de langere werkingsduur van HALDOL Decanoas.

Symptomen en tekenen

De manifestaties van overdosering van haloperidol zijn een verergering van de bekende farmacologische effecten en bijwerkingen. De meest prominente symptomen zijn ernstige extrapiramidale reacties, hypotensie en sedatie. Een extrapiramidale reactie manifesteert zich als spierrigiditeit en een gegeneraliseerde of gelokaliseerde tremor. Hypertensie, eerder dan hypotensie, is ook mogelijk.

In extreme gevallen lijkt de patiënt comateus met ademhalingsdepressie en hypotensie die zo ernstig kunnen zijn dat er een shockachtige toestand optreedt. Er dient rekening gehouden te worden met het risico op ventriculaire aritmieën, mogelijk in relatie met QTc-verlenging

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. De behandeling is ondersteunend. Dialyse wordt niet aanbevolen bij de behandeling van overdosering, omdat op deze manier slechts zeer kleine hoeveelheden haloperidol worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

Voor comateuze patiënten moet een vrije luchtweg worden gecreëerd door middel van een orofaryngeale luchtweg of endotracheale buis. Bij ademhalingsdepressie kan kunstmatige beademing noodzakelijk zijn.

Het wordt aanbevolen het ECG en de vitale functies te monitoren en dit voort te zetten tot het ECG weer normaal is. Behandeling van ernstige aritmieën met geschikte antiaritmische maatregelen wordt aanbevolen.

Hypotensie en circulatoire collaps kunnen worden behandeld met intraveneuze toediening van vocht, plasma of geconcentreerd albumine en vasopressoren, zoals dopamine of noradrenaline. Adrenaline dient niet te worden gebruikt, omdat het in aanwezigheid van haloperidol sterke hypotensie kan veroorzaken.

In gevallen van ernstige extrapiramidale reacties wordt aanbevolen dat gedurende een aantal weken een antiparkinsonmiddel wordt toegediend. Antiparkinsonmiddelen moeten met grote voorzichtigheid worden afgebouwd, omdat er extrapiramidale symptomen kunnen optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica; antipsychotica; butyrofenonderivaten, ATC-code: N05AD01.

Werkingsmechanisme

Haloperidoldecanoaat is een ester van haloperidol en decaanzuur en als zodanig een depot-antipsychoticum behorend tot de groep van de butyrofenonen. Na intramusculaire injectie wordt haloperidoldecanoaat geleidelijk afgegeven uit het spierweefsel en langzaam gehydrolyseerd tot vrij haloperidol dat in de systemische circulatie komt.

Haloperidol is een krachtige dopamine type 2-receptorantagonist met centrale werking en vertoont, bij de aanbevolen doses, een lage alfa-1-anti-adrenerge werking en geen antihistaminerge of anticholinerge werking.

Farmacodynamische effecten

Haloperidol onderdrukt waanideeën en hallucinaties als direct gevolg van blokkering van de dopaminerge signaaloverdracht in de mesolimbische route. Het centrale dopamineblokkerende effect beïnvloedt de basale ganglia (nigrostriatale banen). Haloperidol veroorzaakt een efficiënte psychomotorische sedatie, wat het gunstige effect verklaart op manie en andere agitatiesyndromen.

De activiteit op de basale ganglia ligt waarschijnlijk aan de basis van de ongewenste extrapiramidale motorische effecten (dystonie, akathisia en parkinsonisme).

De antidopaminerge effecten van haloperidol op lactotrope cellen in de hypofysevoorkwab verklaren de hyperprolactinemie door remming van dopamine-gemedieerde tonische remming van de prolactineafgifte.

Klinische studies

In klinische studies werd van de meeste patiënten gemeld dat ze, voor overschakeling op haloperidoldecanoaat, eerder waren behandeld met oraal toegediende haloperidol. Incidenteel waren patiënten eerder oraal behandeld met een ander antipsychoticum.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Toediening van haloperidoldecanoaat als een intramusculaire depotinjectie resulteert in een langzame en aanhoudende afgifte van vrije haloperidol. De plasmaconcentraties nemen geleidelijk toe, waarbij doorgaans de piekwaarde binnen 3 tot 9 dagen na injectie wordt bereikt.

De steady-state plasmaspiegels worden binnen 2 tot 4 maanden bereikt bij patiënten die maandelijks injecties krijgen.

Distributie

De gemiddelde binding van haloperidol aan plasma-eiwitten is bij volwassenen ongeveer 88 tot 92%. Voor de binding aan plasma-eiwitten is sprake van een hoge interindividuele variabiliteit. Haloperidol wordt snel gedistribueerd naar diverse weefsels en organen, zoals blijkt uit het hoge verdelingsvolume (gemiddelde waarden 8 tot 21 l/kg na intraveneuze toediening). Haloperidol passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Het passeert ook de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Haloperidol wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole routes van haloperidol bij de mens zijn onder meer glucuronidering, ketonreductie, oxidatieve N-dealkylering en vorming van pyridiniummetabolieten. De metabolieten van haloperidol zouden geen aanzienlijke bijdrage leveren aan de werking van het middel; echter, de reductieroute maakt ongeveer 23% uit van de biotransformatie en terugomzetting van de gereduceerde metaboliet van haloperidol tot haloperidol kan niet volledig worden uitgesloten. De cytochroom P450-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 zijn betrokken bij het metabolisme van haloperidol. Remming of inductie van CYP3A4, of remming van CYP2D6, kan het metabolisme van haloperidol beïnvloeden. Een afname in de CYP2D6-enzymactiviteit kan resulteren in verhoogde haloperidolconcentraties.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van haloperidol na intramusculaire injectie van haloperidoldecanoaat is gemiddeld 3 weken. Dit is langer dan voor de non-decanoaat-formuleringen, waarvoor de terminale eliminatiehalfwaardetijd van haloperidol gemiddeld 24 uur bedraagt na orale toediening en 21 uur na intramusculaire toediening.

De schijnbare klaring van haloperidol na extravasculaire toediening varieert van 0,9 tot 1,5 l/uur/kg en is verlaagd bij slechte metabolisateurs van CYP2D6. Verminderde CYP2D6-enzymactiviteit kan resulteren in verhoogde concentraties van haloperidol. In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met schizofrenie werd de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt, %) voor de klaring van haloperidol geschat op 44%. Na intraveneuze toediening van haloperidol werd 21% van de dosis via de feces geëlimineerd en 33% via de urine. Minder dan 3% van de dosis wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van haloperidol na intramusculaire injecties van haloperidoldecanoaat is dosisgerelateerd. De relatie tussen dosis en de plasmaspiegel van haloperidol is ongeveer lineair voor doses lager dan 450 mg.

Speciale populaties

Ouderen

Bij toediening van dezelfde dosis waren de plasmaconcentraties van haloperidol bij ouderen hoger dan bij jongere volwassenen. Resultaten van kleine klinische studies duiden op een lagere klaring en een langere eliminatiehalfwaardetijd van haloperidol bij oudere patiënten. De resultaten vallen binnen de waargenomen variabiliteit van de farmacokinetiek van haloperidol. Bij oudere patiënten wordt een dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Ongeveer een derde van de dosis haloperidol wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk als metabolieten.

Minder dan 3% van de toegediende haloperidol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De metabolieten van haloperidol zouden geen aanzienlijke bijdrage leveren aan de activiteit van het middel, hoewel terugomzetting van de gereduceerde metaboliet van haloperidol tot haloperidol niet volledig kan worden uitgesloten. Ook al beïnvloedt een gestoorde nierfunctie naar verwachting de eliminatie van haloperidol niet in klinisch relevante mate, toch is voorzichtigheid geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie, en in het bijzonder bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, vanwege de lange halfwaardetijd van haloperidol en zijn gereduceerde metaboliet en mogelijke accumulatie (zie rubriek 4.2).

Vanwege het grote distributievolume van haloperidol en de sterke eiwitbinding worden door dialyse slechts zeer kleine hoeveelheden verwijderd.

Leverinsufficiëntie

De invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Leverinsufficiëntie kan echter aanzienlijke effecten hebben op de farmacokinetiek van haloperidol, omdat haloperidol uitgebreid in de lever wordt gemetaboliseerd. Daarom wordt dosisaanpassing geadviseerd en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Therapeutische concentraties

Op grond van gepubliceerde gegevens afkomstig van meerdere klinische studies wordt bij de meeste patiënten met acute of chronische schizofrenie een therapeutische respons bereikt bij plasmaconcentraties van 1 tot 10 ng/ml. Bij een subgroep van patiënten kan er een hogere concentratie nodig zijn ten gevolge van een sterke interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek van haloperidol.

Bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie die worden behandeld met een kortwerkende formulering van haloperidol kan een therapeutische respons worden verkregen bij een concentratie van slechts 0,6 tot 3,2 ng/ml, geschat op basis van metingen van de D₂-receptorbezetting, en ervan uitgaande dat een D₂-receptorbezettingsgraad van 60 tot 80% optimaal is om een therapeutische respons te verkrijgen en extrapyramidale symptomen te beperken. Gemiddeld worden concentraties in dit bereik verkregen bij een dagelijkse dosis van 1 tot 4 mg.

Vanwege de hoge interindividuele variabiliteit in zowel de farmacokinetiek als de relatie tussen concentratie en effect van haloperidol wordt aanbevolen de individuele dosis van haloperidoldecanaat aan te passen op basis van de respons van de patiënt. Daarbij moet rekening worden gehouden met de tijd die na een dosisaanpassing nodig is om een nieuwe steady-state plasmaconcentratie te bereiken en de tijd die vervolgens nodig is om een therapeutische respons teweeg te brengen. In individuele gevallen kan bepaling van de concentratie van haloperidol in het bloed worden overwogen.

Cardiovasculaire effecten

Het risico op QTc-verlenging neemt toe met de dosis haloperidol en met de plasmaconcentraties van haloperidol.

Extrapyramidale symptomen

Binnen het therapeutische bereik kunnen zich extrapyramidale symptomen voordoen, hoewel de frequentie doorgaans hoger is met doses die leiden tot concentraties boven het therapeutisch bereik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van lokale verdraagbaarheid, toxiciteit bij herhaalde dosis en genotoxiciteit. Bij knaagdieren werden na toediening van haloperidol vermindering van de vruchtbaarheid, beperkte teratogeniteit en embryotoxische effecten waargenomen.

In een carcinogeniteitsonderzoek van haloperidol werden bij vrouwtjesmuizen dosisafhankelijke toenames gezien in hypofyseadenomen en borstklier carcinenomen. Deze tumoren worden mogelijk veroorzaakt door langdurig dopamine D2-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van het aantonen van deze tumoren bij knaagdieren voor het risico bij de mens is onbekend.

In diverse gepubliceerde *in-vitro*-studies is aangetoond dat haloperidol het cardiale hERG-kanaal blokkeert. In een aantal *in-vivo*-studies heeft intraveneuze toediening van haloperidol in enkele diersmodellen geleid tot aanzienlijke QTc-verlenging bij doses van ongeveer 0,3 mg/kg, die resulteerden in C_{max} -plasmaspiegels die ten minste 7 tot 14 keer hoger waren dan de therapeutische plasmaconcentraties van 1 tot 10 ng/ml die werkzaam waren bij het merendeel van de patiënten in klinische studies. Deze intraveneuze doses, die het QTc-interval verlengden, veroorzaakten geen aritmieën. In sommige dieronderzoeken veroorzaakten hogere intraveneuze doses haloperidol van 1 mg/kg of hoger QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën bij C_{max} -plasmaspiegels die ten minste 38 tot 137 keer hoger waren dan de therapeutische plasmaconcentraties die werkzaam waren bij het merendeel van de patiënten in klinische studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol, sesamolie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 mg/ml oplossing voor injectie:
1 ml of 3 ml oplossing in een geelbruine glazen ampul.

Ampullen van 1 ml: Verpakkingen met 1, 3 of 5 ampullen.
Ampullen van 3 ml: Verpakkingen met 1 of 5 ampullen; multiverpakkingen met 50 (10 verpakkingen met 5) ampullen.

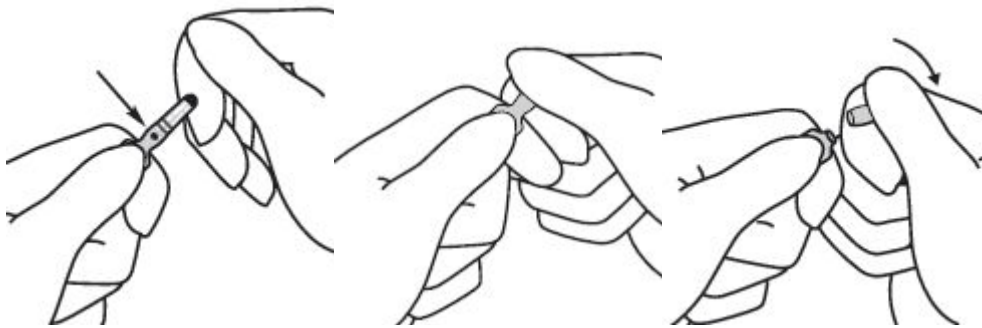
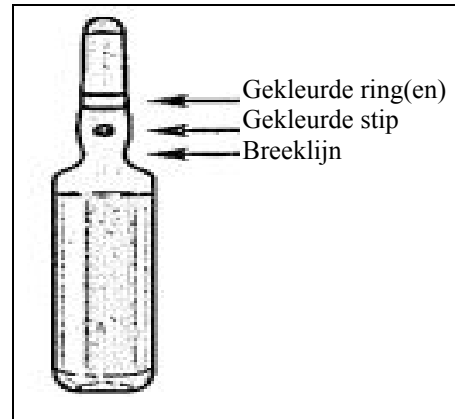
100 mg/ml oplossing voor injectie:
1 ml oplossing in een geelbruine glazen ampul.

Verpakkingen met 1 of 5 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Rol de ampul vóór gebruik kort tussen beide handpalmen om het middel op te warmen.
- Pak de ampul tussen duim en wijsvinger, en laat daarbij de top van de ampul vrij.
- Houd met de andere hand de top van de ampul vast door de wijsvinger tegen de hals van de ampul en de duim op de gekleurde stip en evenwijdig aan de gekleurde identificeringen te plaatsen.
- Houd de duim op de stip, breek de top van de ampul met een krachtige beweging af terwijl u het andere gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

1 ml ampullen van 50 mg/ml: BE116785
1 ml ampullen van 100 mg/ml: BE122787
3 ml ampullen van 50 mg/ml: BE116776
50 mg/ml : LU 2008089911
100 mg/ml : LU 2008089912

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

1 ml ampullen van 50 mg/ml: 1/3/1980

1 ml ampullen van 100 mg/ml: 20/4/1983

3 ml ampullen van 50 mg/ml: 1/3/1980

Datum van laatste verlenging: 06/06/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2024