

8. september 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Serenase Dekanoat, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
3967

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Serenase Dekanoat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

50 mg opløsning:

En ml opløsning indeholder 70,52 mg haloperidoldecanoat svarende til 50 mg haloperidolbase.

100 mg opløsning:

En ml opløsning indeholder 141,04 mg haloperidoldecanoat svarende til 100 mg haloperidolbase.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

50 mg/ml og 100 mg/ml opløsning:

En ml opløsning indeholder 15 mg benzylalkohol og op til 1 ml sesamolie.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

Svagt gullig, svagt viskøs opløsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Serenase Dekanoat er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni og skizoaffektive lidelser hos voksne patienter, der aktuelt er stabiliseret med oral haloperidol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Indledning af behandling og dosistitrering skal udføres under tæt klinisk overvågning.

Dosering

Den individuelle dosis afhænger både af symptomernes sværhedsgrad og af den aktuelle orale haloperidoldosis. Patienten skal altid holdes på laveste effektive dosis.

Da den indledende dosis haloperidoldecanoat er baseret på et multiplum af den daglige orale haloperidoldosis, kan der ikke gives nogen specifik vejledning om skift fra andre antipsykotika (se pkt. 5.1).

Voksne på 18 år og derover

Tabel 1: Dosisanbefalinger for haloperidoldecanoat til voksne på 18 år og derover

<p>Skift fra oral haloperidol</p> <ul style="list-style-type: none">• Den anbefalede dosis af haloperidoldecanoat er 10-15 gange den tidligere daglige dosis af oral haloperidol.• Baseret på denne konvertering vil dosis af haloperidoldecanoat være 25-150 mg for de fleste patienter.
<p>Fortsættelse af behandlingen</p> <ul style="list-style-type: none">• Det anbefales, at dosis af haloperidoldecanoat justeres med op til 50 mg hver 4. uge (baseret på det individuelle patientrespons), indtil der opnås optimal terapeutisk virkning.• Den mest effektive dosis forventes at være mellem 50 og 200 mg.• Det anbefales, at det individuelle benefit/risk-forhold vurderes, hvis det overvejes at anvende doser over 200 mg hver 4. uge.• Den maksimale dosis må ikke overstige 300 mg hver 4. uge, fordi sikkerhedsproblemerne vejer tungere end de kliniske fordele ved behandlingen.
<p>Doseringsinterval</p> <ul style="list-style-type: none">• Det sædvanlige interval mellem injektionerne er 4 uger.• Det kan være nødvendigt at justere doseringsintervallet (baseret på individuelt patientrespons).
<p>Supplering med en anden formulering af haloperidol end decanoatet</p> <ul style="list-style-type: none">• Det kan overvejes at supplere med en anden haloperidolformulering end decanoatet i forbindelse med skift til Serenase Dekanoat, ved dosisjustering eller i perioder med forværring af psykotiske symptomer (baseret på individuelt patientrespons).• Den samlede totale dosis af haloperidol fra begge formuleringer må ikke overstige den tilsvarende maksimale orale haloperidoldosis på 20 mg/dag.

Særlige populationer

Ældre

Tabel 2: Dosisanbefalinger for haloperidoldecanoat til ældre patienter

<p>Skift fra oral haloperidol</p> <ul style="list-style-type: none">• Det anbefales at anvende en lav dosis af haloperidoldecanoat på 12,5 til 25 mg.
<p>Fortsættelse af behandlingen</p> <ul style="list-style-type: none">• Det anbefales kun at justere dosis af haloperidoldecanoat, hvis det er nødvendigt (baseret på det individuelle patientrespons), indtil der er opnået en optimal terapeutisk virkning.• Den mest effektive dosis forventes at være mellem 25 og 75 mg.• Doser over 75 mg hver 4. uge bør kun overvejes hos patienter, som har tolereret højere doser, og kun efter vurdering af benefit/risk-forholdet hos den enkelte patient.
<p>Doseringsinterval</p> <ul style="list-style-type: none">• Det sædvanlige interval mellem injektionerne er 4 uger.• Det kan være nødvendigt at justere doseringsintervallet (baseret på individuelt patientrespons).
<p>Supplering med en anden formulering af haloperidol end decanoatet</p> <ul style="list-style-type: none">• Det kan overvejes at supplere med en anden haloperidolformulering end decanoatet i forbindelse med skift til Serenase Dekanoat, ved dosisjustering eller i perioder med forværring af psykotiske symptomer (baseret på individuelt patientrespons).• Den samlede totale dosis af haloperidol fra begge formuleringer må ikke overstige den tilsvarende maksimale orale haloperidoldosis på 5 mg/dag eller den tidligere administrerede orale haloperidoldosis hos patienter, som har modtaget langvarig behandling med oral haloperidol.

Nedsat nyrefunktion

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på haloperidols farmakokinetik er ikke undersøgt. Dosisjustering anbefales ikke, men der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion kan imidlertid have behov for en lavere startdosis med efterfølgende justeringer i mindre trin og med længere mellemrum end hos patienter uden nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på haloperidols farmakokinetik er ikke undersøgt. Eftersom haloperidol i vid udstrækning metaboliseres i leveren, anbefales det at halvere startdosis og justere dosis i mindre trin og med længere intervaller end hos patienter uden nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Serenase Dekanoats sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Serenase Dekanoat er udelukkende til intramuskulær anvendelse og må ikke administreres intravenøst. Det administreres som en dyb intramuskulær injektion i glutealregionen. Det anbefales at veksle mellem de to sædemuskler. Da administration af voluminer over 3 ml er ubehagelige for patienten, frarådes sådanne store voluminer. For instruktioner om håndtering af Serenase Dekanoat, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Komatøs tilstand.
- CNS-depression.
- Parkinsons sygdom.
- Lewy Body demens.
- Progressiv supranukleær parese.
- Kendt QTc-forlængelse eller medfødt langt QT-syndrom.
- Nyligt akut myokardieinfarkt.
- Ubehandlet hjertesvigt.
- Ventrikulær arytmi eller torsades de pointes i anamnesen.
- Ukorrigeret hypokaliæmi.
- Samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øget dødelighed hos ældre med demens

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af pludselig død hos psykiatriske patienter, der fik antipsykotika, herunder haloperidol (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelateret psykose, der behandles med antipsykotika, har en øget risiko for død. Analyse af sytten placebokontrollerede studier (modal varighed på 10 uger), hovedsageligt med patienter, der tog atypiske antipsykotika, viste at dødsrisikoen for behandlede patienter var mellem 1,6-1,7 gange højere end for patienter i placebogruppen. I løbet af et typisk 10-ugers kontrolleret studie var dødsrisikoen for de patienter, der blev behandlet med antipsykotika, ca. 4,5 % mod ca. 2,6 % for placebogruppen. Selvom dødsårsagen varierede, var de fleste dødsfald tilsyneladende af enten kardiovaskulær karakter (f.eks. hjertesvigt, pludselig død) eller infektiøs karakter (f.eks. pneumoni). Observationsstudier indikerer, at behandling af ældre patienter med haloperidol også er associeret med en øget dødsrisiko. Denne association kan være mere udtalt for haloperidol end for atypiske antipsykotika, er mest udtalt i de første 30 dage efter behandlingsstart og varer ved i mindst 6 måneder. Det er endnu ikke klarlagt, i hvor stor udstrækning denne association kan henføres til lægemidlet i modsætning til at være konfunderet af patientkarakteristika.

Serenase Dekanoat er ikke indiceret til behandling af demensrelaterede adfærdsforstyrrelser.

Kardiovaskulære virkninger

Udover pludselig død er der rapporteret om QTc-forlængelse og/eller ventrikulære arytmier i forbindelse med haloperidol (se pkt. 4.3 og 4.8). Risikoen for disse hændelser synes at være øget ved høje doser, høje plasmakoncentrationer, hos prædisponerede patienter og ved parenteral anvendelse, især intravenøs administration.

Serenase Dekanoat må ikke administreres intravenøst.

Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter med bradykardi, hjertesygdom, QTc-forlængelse i familieanamnesen eller stort alkoholforbrug i anamnesen. Forsigtighed er også påkrævet hos patienter med potentielt høje plasmakoncentrationer (se pkt. 4.4 Patienter med betydeligt nedsat CYP2D6-aktivitet – *poor CYP2D6-metabolisers*).

Et *baseline*-EKG anbefales inden behandlingen. Under behandlingen skal behovet for EKG-monitorering for forlængelse af QTc-intervallet og for ventrikulære arytmier evalueres hos alle patienter. Det anbefales at reducere dosis, hvis QTc forlænges under behandlingen, og haloperidol skal seponeres, hvis QTc forlænges til over 500 ms.

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi og hypomagnesiæmi øger risikoen for ventrikulære arytmier og skal korrigeres, inden behandling med haloperidol iværksættes. Det anbefales derfor at monitorere elektrolytter ved *baseline* og regelmæssigt under behandlingen.

Takykardi og hypotension (herunder ortostatisk hypotension) er også rapporteret (se pkt. 4.8). Det anbefales at udvise forsigtighed ved administration af haloperidol til patienter med hypotension eller ortostatisk hypotension.

Cerebrovaskulære hændelser

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier hos en demenspopulation var der en cirka tre gange højere risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med visse atypiske antipsykotika. I observationsstudier, hvor forekomsten af apopleksi hos ældre patienter, der havde været eksponeret for et antipsykotikum, blev sammenlignet med forekomsten hos ældre patienter, der ikke havde været eksponeret for sådanne lægemidler, blev der set en øget forekomst af apopleksi hos de eksponerede patienter. Denne øgede risiko kan være højere med alle butyrophenoner, herunder haloperidol. Mekanismen bag denne øgede risiko kendes ikke. Det kan ikke udelukkes, at risikoen er øget hos andre patientpopulationer. Serenase Dekanoat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for apopleksi.

Malignt neuroleptikasyndrom

Haloperidol er blevet forbundet med malignt neuroleptikasyndrom: Et sjældent idiosynkratisk respons, som er karakteriseret ved hypertermi, generaliseret muskelrigiditet, autonom ustabilitet, påvirket bevidsthedsniveau og forhøjet serum-kreatinkinase. Hypertermi er ofte et tidligt tegn på dette syndrom. Antipsykotisk behandling skal omgående afbrydes, og passende understøttende behandling og omhyggelig monitorering iværksættes.

Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi kan optræde hos visse patienter i langvarig behandling eller efter seponering. Syndromet er hovedsageligt karakteriseret ved ufrivillige rytmiske bevægelser af tunge, ansigt, mund eller kæbe. Manifestationerne kan være permanente hos nogle patienter. Syndromet kan maskeres, når behandlingen genoptages, når dosis øges, eller når der skiftes til et andet antipsykotikum. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes at seponere alle antipsykotika, herunder Serenase Dekanoat.

Ekstrapyramidale symptomer

Ekstrapyramidale symptomer kan indtræde (f.eks. tremor, rigiditet, hypersalivation, bradykinesi, akathisi og akut dystoni). Behandling med haloperidol er blevet forbundet med udvikling af akathisi, som er kendetegnet ved en subjektivt ubehagelig eller generende rastløshed og behov for at bevæge sig, der ofte er ledsaget af manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for dette i de første par uger af behandlingen. Hos patienter, der udvikler disse symptomer, kan det være skadeligt at øge dosis.

Akut dystoni kan indtræde i løbet af de første par dage af behandlingen med haloperidol, men senere indtræden samt indtræden efter dosisøgning er rapporteret. Dystoniske symptomer kan omfatte, men er ikke begrænset til, torticollis, ansigtsgrimasser, trismus, tungeprotrusion og unormale øjenbevægelser, herunder okulogyr krise. Mænd og yngre aldersgrupper har højere risiko for sådanne reaktioner. Akut dystoni kan gøre det nødvendigt at seponere lægemidlet.

Antikolinerge lægemidler mod Parkinsons sygdom kan ordineres efter behov for at kontrollere ekstrapyramidale symptomer, men det frarådes at ordinere sådanne lægemidler rutinemæssigt som forebyggende behandling. Hvis samtidig behandling med antiparkinson-medicin er nødvendig skal denne behandling muligvis fortsættes efter seponering af Serenase Dekanoat, hvis antiparkinson-medicinen udskilles hurtigere end haloperidol, for at forhindre udvikling af ekstrapyramidale symptomer eller forværring af disse. Der skal tages højde for den potentielle stigning i det intraokulære tryk ved administration af antikolinerge lægemidler, herunder lægemidler mod Parkinsons sygdom, sammen med Serenase Dekanoat.

Kramper

Det er rapporteret, at haloperidol kan udløse krampeanfald. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der lider af epilepsi, og ved tilstande, som er prædisponerende for krampeanfald (f.eks. alkoholafvænning og hjerneskade).

Lever og galdeveje

Eftersom haloperidol metaboliseres i leveren, bør der foretages dosisjustering og udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Der er rapporteret om isolerede tilfælde af unormal leverfunktion eller hepatitis, hyppigst kolestatisk (se pkt. 4.8).

Det endokrine system

Thyroxin kan fremkalde haloperidol-toksicitet. Hos patienter med hypertyreoidisme skal antipsykotisk behandling altid anvendes med forsigtighed og ledsages af behandling for at opnå en eutyroid tilstand.

Hormonelle virkninger af antipsykotika omfatter hyperprolaktinæmi, som kan forårsage galaktoré, gynækomasti og oligomenoré eller amenoré (se pkt. 4.8).

Vævsdyrkningsundersøgelser tyder på, at prolaktin kan stimulere cellevækst i humane brysttumorer. Selvom der ikke er påvist nogen klar forbindelse mellem administration af antipsykotika og humane brysttumorer i kliniske og epidemiologiske studier, skal der udvises forsigtighed hos patienter med en relevant anamnese. Serenase Dekanoat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med præeksisterende hyperprolaktinæmi og hos patienter med mulige prolaktinafhængige tumorer (se pkt. 5.3).

Der er rapporteret om hypoglykæmi og syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH) i forbindelse med haloperidol (se pkt. 4.8).

Venøs tromboemboli

Tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med antipsykotika. Da patienter i behandling med antipsykotika ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, bør alle potentielle risikofaktorer for VTE klarlægges før og under behandling med Serenase Dekanoat, og der bør tages forebyggende forholdsregler.

Behandlingsstart

Patienter, for hvem behandling med Serenase Dekanoat overvejes, skal først behandles med oral haloperidol for at reducere risikoen for en uventet overfølsomhedsreaktion på haloperidol.

Patienter med depression

Det frarådes at anvende Serenase Dekanoat som monoterapi hos patienter, hvor depression er fremherskende. Serenase Dekanoat kan kombineres med antidepressiva for at behandle tilstande med samtidig depression og psykose (se pkt. 4.5).

Patienter med betydeligt nedsat CYP2D6-aktivitet – *poor CYP2D6-metabolisers*

Serenase Dekanoat skal anvendes med forsigtighed hos patienter, som vides at være *poor CYP2D6-metabolisers* og som samtidig får en CYP3A4-hæmmer.

Hjælpstoffer i Serenase Dekanoat

Serenase Dekanoat indeholder benzylalkohol, som kan medføre allergiske reaktioner. Serenase Dekanoat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion samt hos patienter, der er gravide eller ammer, på grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

Serenase Dekanoat indeholder sesamolie, som i sjældne tilfælde kan medføre svære allergiske reaktioner.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Kardiovaskulære virkninger

Serenase Dekanoat er kontraindiceret i kombination med lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 4.3). Dette gælder eksempelvis:

- Klasse IA-antiarytmika (f.eks. disopyramid, kinidin)
- Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- Visse antidepressiva (f.eks. citalopram, escitalopram)
- Visse antibiotika (f.eks. azithromycin, clarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin, telithromycin)
- Andre antipsykotika (f.eks. phenothiazinderivater, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- Visse antimykotika (f.eks. pentamidin)
- Visse midler mod malaria (f.eks. halofantrin)
- Visse gastrointestinale lægemidler (f.eks. dolasetron)
- Visse lægemidler mod cancer (f.eks. toremifen, vandetanib)
- Visse andre lægemidler (f.eks. bepridil, methadon)

Denne liste er ikke udtømmende.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Serenase Dekanoat anvendes i kombination med lægemidler, der vides at forårsage elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af haloperidol

Haloperidol metaboliseres via adskillige veje (se pkt. 5.2). De vigtigste metaboliseringsveje er glukuronidering og ketonreduktion. Cytokrom P450 enzymsystemet er også involveret, især CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6. Hæmning af disse metaboliseringsveje forårsaget af andre lægemidler eller nedsat CYP2D6-aktivitet kan resultere i højere haloperidol-koncentration. Virkningerne af CYP3A4-hæmning og nedsat CYP2D6-aktivitet kan være additive (se pkt. 5.2). Baseret på begrænsede og undertiden modstridende oplysninger kan den potentielle stigning i plasmakoncentrationen af haloperidol ved samtidig administration af en CYP3A4- og/eller en CYP2D6-hæmmer variere mellem 20 og 40 %, men der er i visse tilfælde rapporteret om stigninger på op til 100 %. Eksempler på lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af haloperidol (baseret på klinisk erfaring eller interaktionsmekanismer), omfatter:

- CYP3A4-hæmmere – alprazolam, fluvoxamin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, saquinavir, verapamil, voriconazol.
- CYP2D6-hæmmere – bupropion, chlorpromazin, duloxetin, paroxetin, promethazin, sertralin, venlafaxin.
- Kombinerede CYP3A4- og CYP2D6-hæmmere: Fluoxetin, ritonavir.
- Uvis mekanisme – buspiron.

Denne liste er ikke udtømmende.

Øgede plasmakoncentrationer af haloperidol kan resultere i en øget risiko for bivirkninger, herunder QTc-forlængelse (se pkt. 4.4). Forlængelse af QTc er observeret, når haloperidol bliver givet i kombination med de metaboliske inhibitorer ketoconazol (400 mg/dag) og paroxetin (20 mg/dag).

Det anbefales, at patienter, der tager haloperidol sammen med sådanne lægemidler, monitoreres nøje for symptomer på øgede eller forlængede farmakologiske virkninger af haloperidol, og at dosis af Serenase Dekanoat om nødvendigt reduceres.

Lægemidler, der kan reducere plasmakoncentrationen af haloperidol

Samtidig administration af haloperidol og potente CYP3A4-induktorer kan gradvist reducere plasmakoncentrationen af haloperidol i en sådan grad, at virkningen nedsættes. Det gælder eksempelvis:

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

Denne liste er ikke udtømmende.

Enzyminduktion kan observeres efter få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses generelt efter ca. 2 uger og kan derefter opretbeholdes i lige så lang tid efter seponering af lægemidlet. Under samtidig behandling med CYP3A4-induktorer anbefales det, at patienterne monitoreres, og at dosis af Serenase Dekanoat øges efter behov. Efter seponering af CYP3A4-induktoren kan haloperidolkoncentrationen stige gradvist, og det kan derfor være nødvendigt at reducere dosis af Serenase Dekanoat.

Natriumvalproat hæmmer glukuronidering, men påvirker ikke plasmakoncentrationen af haloperidol.

Haloperidols virkning på andre lægemidler

Haloperidol kan potensere CNS-depression forårsaget af alkohol eller CNS-supprimerende lægemidler, herunder hypnotika, sedativa og stærke analgetika. Der er også rapporteret om potenseret CNS-virkning ved samtidig brug af methyldopa.

Haloperidol kan antagonisere virkningen af adrenalin og andre sympatomimetiske midler (f.eks. stimulanser såsom amfetaminer) og ophæve den blodtrykssænkende virkning af adrenerge blokkere, som f.eks. guanethidin.

Haloperidol kan antagonisere virkningen af levodopa og andre dopaminagonister.

Haloperidol er en CYP2D6-hæmmer. Haloperidol hæmmer metabolismen af tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, desipramin), hvorved plasmakoncentrationen af disse lægemidler stiger.

Andre former for interaktion

I sjældne tilfælde er følgende symptomer rapporteret ved samtidig brug af lithium og haloperidol: Encefalopati, ekstrapyramidale symptomer, tardiv dyskinesi, malignt neuroleptikasyndrom, akut hjernesyndrom og koma. De fleste af disse symptomer var reversible. Det er uvist, om dette udgør en bestemt klinisk helhed.

Ikke desto mindre anbefales det at seponere behandlingen omgående, hvis sådanne symptomer opstår hos patienter i samtidig behandling med lithium og Serenase Dekanoat.

Der er rapporteret om antagonisering af virkningen af det antikoagulerende middel phenindion.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

En moderat mængde data fra gravide kvinder (mere end 400 fødsler) indikerer ingen haloperidol-relaterede misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Der er imidlertid rapporteret om enkeltstående tilfælde af fødselsdefekter efter føtal eksponering for haloperidol i kombination med andre lægemidler. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Serenase Dekanoat undgås under graviditet.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika (inklusive haloperidol) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger inklusive ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, åndedrætsbesvær og problemer med at tage føde til sig. Det anbefales derfor at nyfødte overvåges nøje.

Amning

Haloperidol udskilles i human mælk. Der er påvist små mængder af haloperidol i plasma og urin hos nyfødte ammet af kvinder, som er i behandling med haloperidol. Der er utilstrækkelige oplysninger om virkningerne af haloperidol hos ammede spædbørn. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Serenase Dekanoat skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Haloperidol forårsager øget prolaktinniveau. Hyperprolaktinæmi kan undertrykke GnRH i hypothalamus, hvilket resulterer i nedsat udskillelse af gonadotropin i hypofysen. Dette kan hæmme reproduktionsfunktionen som følge af nedsat steroidsyntese i gonaderne hos både kvindelige og mandlige patienter (se pkt. 4.4).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Serenase Dekanoat påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. En vis grad af sedation eller nedsat agtpågivenhed kan indtræde, især ved brug af høje doser og i starten af behandlingen. Dette kan forstærkes af alkohol. Det anbefales at informere patienterne om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før deres følsomhed er klarlagt.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af haloperidoldecanoat er vurderet hos 410 patienter, som deltog i 3 komparatorstudier (1 sammenlignede haloperidoldecanoat med fluphenazin, og 2 sammenlignede decanoatformuleringen med oral haloperidol), 9 åbne studier og 1 dosisresponsstudie.

Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske studier var de hyppigst rapporterede bivirkninger ekstrapyramidale forstyrrelser (14 %), tremor (8 %), parkinsonisme (7 %), muskelrigiditet (6 %) og dødsghed (5 %).

Derudover er sikkerheden af haloperidol vurderet hos 284 haloperidol-behandlede patienter, som deltog i 3 placebo-kontrollerede kliniske studier, og hos 1.295 haloperidol-behandlede patienter, som deltog i 16 dobbeltblinde studier med aktiv kontrol.

Tabel 3 inkluderer følgende bivirkninger:

- Rapporteret i kliniske studier med haloperidoldecanoat
- Rapporteret i kliniske studier med haloperidol (ikke haloperidoldecanoat) og relateret til den aktive lægemiddeldel
- Fra erfaringen med haloperidoldecanoat og haloperidol efter markedsføringen

Bivirkningernes hyppighed er baseret på (eller estimeret ud fra) kliniske forsøg eller epidemiologiske studier med haloperidoldecanoat og klassificeret i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig:	$\geq 1/10$
Almindelig:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Sjælden:	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Meget sjælden:	$< 1/10.000$
Ikke kendt:	kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne angivet efter systemorganklasse og efter faldende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger

Systemorgan-klasse	Bivirkning				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem					Pancytopeni Agranulocytose Thrombocytopeni Leukopeni Neutropeni
Immun-systemet					Anafylaktisk reaktion Overfølsomhed
Det endokrine system					Uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon Hyperprolaktinæmi
Metabolisme og ernæring					Hypoglykæmi

Systemorgan- klasse	Bivirkning				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser		Depression Insomni			Psykotisk forstyrrelse Agitation Konfusion Tab af libido Nedsat libido Rastløshed
Nervesystemet	Ekstrapyramidale lidelser	Akatisi Parkinsonisme Maskeansigt Tremor Døsighed Sedation	Akinesi Dyskinesi Dystoni Tandhjulsrigiditet Hypertoni Hovedpine		Malignt neuroleptikasyndrom Tardiv dyskinesi Kramper Bradykinesi Hyperkinesi Hypokinesi Svimmelhed Ufrivillige muskelsam- mentrækninger Motorisk dysfunktion Nystagmus
Øjne			Okulogyr krise Sløret syn Synsforstyrrelser		
Hjerte			Takykardi		Ventrikelflimmer <i>Torsades de pointes</i> Ventrikulær takykardi Ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme					Hypotension Ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum					Larynxødem Bronkospasme Larynxspasme Dyspnø
Mave-tarm- kanalen		Obstipation Tør mund Hypersalivation			Opkastning Kvalme
Lever og galdeveje					Akut leversvigt Hepatitis Kolestase Gulsot Unormale leverfunktionstest
Hud og subkutane væv					Angioødem Eksfoliativ dermatitis Leukocytoklastisk vaskulitis Lysfølsomhedsreaktion Urticaria Pruritus Udslæt Hyperhidrose

Systemorgan- klasse	Bivirkning				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelrigiditet			Rabdomyolyse Torticollis Trismus Muskel spasmer Muskeltrækninger Muskuloskeletal stivhed
Nyrer og urinveje					Urinretention
Graviditet, puerperium og den perinatale periode					Neonatalt seponeringssyndrom (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammar		Seksuel dysfunktion			Priapisme Amenoré Galaktoré Dysmenoré Menoragi Erektile dysfunktion Gynækomasti Menstruationsforstyr- relser Brystmerter Brystgener
Almene symptomer og reaktioner på administra- tionsstedet		Reaktion på injektionsstedet			Pludselig død Ansigtødem Ødem Hypertermi Hypotermi Gangforstyrrelse Byld på injektionsstedet
Undersøgelser		Vægtstigning			QT-forlængelse i EKG Vægtreduktion

QT-forlængelse i EKG, ventrikulære arytmier (ventrikelflimmer, ventrikulær takykardi), *torsades de pointes* og pludselig død er blevet rapporteret for haloperidol.

Klasseeffekter for antipsykotika

Der er rapporteret om hjertestop i forbindelse med antipsykotika.

Tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venetrombose, har været rapporteret under behandling med antipsykotika. Hyppigheden er ukendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der er mindre sandsynlighed for overdosering med parenterale lægemidler end med orale lægemidler. Følgende data er baseret på oral haloperidol under hensyntagen til den forlængede virkningsvarighed af Serenase Decanoat.

Symptomer og tegn

Overdosering af haloperidol manifesterer sig som en intensivering af de kendte farmakologiske virkninger og bivirkninger. De mest fremtrædende symptomer er svære ekstrapyramidale reaktioner, hypotension og sedation. Ekstrapyramidale reaktioner manifesterer sig som muskelrigiditet og generaliseret eller lokaliseret tremor. Hypertension snarere end hypotension er også mulig.

I ekstreme tilfælde kan patienten virke komatøs med respirationsdepression og hypotension i så svær grad, at det fremkalder en shock-lignende tilstand. Risikoen for ventrikulære arytmier, muligvis forbundet med QTc-forlængelse, skal tages i betragtning.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot. Behandlingen er understøttende. Dialyse anbefales ikke til behandling af overdosering, da kun meget små mængder haloperidol fjernes (se pkt. 5.2).

Hos komatøse patienter skal der etableres frie luftveje ved hjælp af en orofaryngeal luftvej eller endotrakealtube. Respirationsdepression kan kræve kunstig respiration.

Det anbefales at monitorere EKG og vitale tegn og at fortsætte monitoreringen, indtil EKG er normaliseret. Det anbefales at behandle svær arytmi med passende antiarytmiske tiltag.

Hypotension og kredsløbskollaps kan modvirkes med intravenøs indgift af væske, plasma eller koncentreret albumin samt med vasopressorer såsom dopamin eller noradrenalin. Adrenalin må ikke anvendes, da det kan forårsage udtalt hypotension ved tilstedeværelse af haloperidol.

I tilfælde af svære ekstrapyramidale reaktioner anbefales administration af et antiparkinsonmiddel, som fortsættes i flere uger. Antiparkinsonmidler skal seponeres meget forsigtigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

N 05 AD 01 – Psykoleptika, antipsykotika, butyrophenonderivater.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Haloperidoldecanoat er en ester af haloperidol og decansyre og som sådan et antipsykotisk depotpræparat tilhørende butyrophenon-gruppen. Efter intramuskulær injektion frigives haloperidoldecanoat gradvist fra muskelvæv og hydrolyseres langsomt til frit haloperidol, som går over i det systemiske kredsløb.

Haloperidol er en potent central dopamin type 2-receptorantagonist som ved de anbefalede doser har lav alfa-1-antiadrenerg aktivitet og ingen antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet.

Farmakodynamisk virkning

Haloperidol undertrykker vrangforestillinger og hallucinationer via direkte blokering af dopaminerge signaler i den mesolimbiske bane. Den centrale dopaminblokerende virkning påvirker de basale ganglier (nigrostriatale bundter). Haloperidol har en effektiv psykomotorisk sedativ effekt, hvilket forklarer den gunstige virkning på mani og andre agitationssyndromer.

Virkningen på basalganglier ligger sandsynligvis til grund for de ekstrapyramidale bivirkninger (dystoni, akatisi og parkinsonisme).

Haloperidols antidopaminerge virkning på laktotrope celler i hypofyseforlappen forklarer hyperprolaktinæmi hæmning af den dopaminmedierede toniske hæmning af prolaktinsekretionen.

Kliniske studier

I kliniske studier havde patienterne oftest fået forudgående behandling med oralt haloperidol, før de skiftede til haloperidoldecanoat. Undertiden havde patienterne fået forudgående oral behandling med et andet antipsykotikum.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Administration af haloperidoldecanoat som en intramuskulær depotinjektion resulterer i en langsom og forlænget frigivelse af frit haloperidol. Plasmakoncentrationen stiger gradvist og når som regel det maksimale niveau 3 til 9 dage efter injektionen.

Steady state-plasmaniveauer nås efter 2-4 måneder hos patienter, der får månedlige indsprøjtninger.

Fordeling

Den gennemsnitlige proteinbinding af haloperidol hos voksne er cirka 88 til 92 %. Der er en høj inter-individuel variabilitet i plasmaproteinbindingen. Haloperidol fordeles hurtigt til forskellige væv og organer, hvilket det store distributionsvolumen vidner om (gennemsnitsværdier på 8 til 21 l/kg efter intravenøs administration). Haloperidol passerer let blod-hjernebarrieren. Det passerer også placenten og udskilles i human mælk.

Biotransformation

Haloperidol metaboliseres i omfattende grad i leveren. De vigtigste metaboliseringsveje for haloperidol hos mennesker omfatter glukuronidering, ketonreduktion, oxidativ N-dealkylering og dannelse af pyridiniummetabolitter. Det vurderes, at haloperidols metabolitter ikke bidrager til aktiviteten i signifikant grad. Den reductive metaboliseringsvej tegner sig imidlertid for ca. 23 % af biotransformationen, og tilbagekonvertering af den reducerede haloperidol-metabolit til haloperidol kan ikke fuldstændigt udelukkes. Cytokrom P450 enzymerne CYP3A4 og CYP2D6 er involveret i haloperidols metabolisme, og hæmning eller induktion af CYP3A4 eller hæmning af CYP2D6 kan påvirke metaboliseringen. Et fald i CYP2D6-enzymaktiviteten kan resultere i øget haloperidol-koncentration.

Elimination

Haloperidols terminale eliminationshalveringstid efter intramuskulær injektion af haloperidoldecanoat er i gennemsnit 3 uger. Dette er længere end for andre formuleringer af haloperidol, hvor haloperidols terminale eliminationshalveringstid i gennemsnit er 24 timer efter oral administration og 21 timer efter intramuskulær administration.

Haloperidols tilsyneladende clearance efter ekstravaskulær administration varierer fra 0,9 til 1,5 l/time/kg og er reduceret hos patienter med betydeligt nedsat CYP2D6-metabolisme. Reduceret CYP2D6-enzymaktivitet kan resultere i øgede haloperidol-koncentrationer. Den inter-individuelle variabilitet (variationskoefficient, %) i haloperidol-clearance blev estimeret til 44 % i en populationsfarmakokinetisk analyse af patienter med skizofreni. Efter intravenøs administration af haloperidol blev 21 % af dosis elimineret i fæces og 33 % i urin. Mindre end 3 % af dosis udskilles uomodnet i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Haloperidols farmakokinetik efter intramuskulære injektioner af haloperidoldecanoat er dosisrelateret. Forholdet mellem dosis og plasmaniveauet af haloperidol er omtrent lineært for doser under 450 mg.

Særlige populationer

Ældre

Plasmakoncentration af haloperidol var højere hos ældre patienter end hos yngre voksne, der fik administreret den samme dosis. Resultater fra små kliniske studier tyder på en lavere clearance og længere eliminationshalveringstid hos ældre patienter. Resultaterne er

inden for den observerede variabilitet i haloperidols farmakokinetik. Det anbefales at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på haloperidols farmakokinetik er ikke undersøgt. Cirka en tredjedel af haloperidoldosis udskilles i urinen, primært som metabolitter. Mindre end 3 % af det administrerede haloperidol udskilles uomdannet i urinen. Det vurderes at haloperidols metabolitter ikke bidrager til aktiviteten i signifikant grad, dog kan tilbagekonvertering af den reducerede haloperidolmetabolit til haloperidol ikke fuldstændigt udelukkes. Selvom nedsat nyrefunktion ikke forventes at påvirke eliminationen af haloperidol i klinisk relevant grad, anbefales det at udvise forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion og især hos patienter med svært nedsat nyrefunktion pga. den lange halveringstid af haloperidol og dens reducerede metabolit samt risikoen for akkumulation (se pkt. 4.2).

Som følge af haloperidols store distributionsvolumen og høje proteinbindingsgrad fjernes kun meget små mængder ved dialyse.

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på haloperidols farmakokinetik er ikke undersøgt. Nedsat leverfunktion kan imidlertid have betydelig indvirkning på haloperidols farmakokinetik på grund af ekstensiv metabolisering i leveren. Det anbefales derfor at foretage dosisjustering og udvise forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Terapeutiske koncentrationer

Baseret på publicerede data fra flere kliniske studier opnås der terapeutisk respons hos de fleste patienter med akut eller kronisk skizofreni ved plasmakoncentrationer på 1-10 ng/ml. En undergruppe af patienter kan dog have brug for højere koncentrationer som en konsekvens af en høj inter-individuel variabilitet i haloperidols farmakokinetik.

Hos patienter med første-episode skizofreni, der behandles med korttidsvirkende haloperidolformuleringer, kan det terapeutiske respons opnås ved koncentrationer ned til 0,6 til 3,2 ng/ml baseret på målinger af D2-receptoptagelse, og idet det antages, at et D2-receptor optagelsesniveau på 60 til 80 % er mest hensigtsmæssigt for at opnå terapeutisk respons og begrænse ekstrapyramidale symptomer. Gennemsnitligt kan koncentrationer i dette område opnås med doser på 1 til 4 mg dagligt.

På grund af den store inter-individuelle variabilitet i haloperidols farmakokinetik og forholdet mellem koncentration og virkning anbefales det at justere den individuelle dosis af haloperidoldecanoat på basis af patientens respons. Tiden til at opnå en ny *steady state*-plasmakoncentration efter en dosisændring samt den yderligere tid til at fremkalde et terapeutisk respons skal tages i betragtning. Måling af haloperidolkoncentrationen i blodet kan overvejes individuelt.

Kardiovaskulære virkninger

Risikoen for QTc-forlængelse stiger med dosis og plasmakoncentrationen af haloperidol.

Ekstrapyramidale symptomer

Ekstrapyramidale symptomer kan indtræde inden for det terapeutiske interval, selvom hyppigheden som regel er højere ved doser, der medfører højere koncentrationer end de terapeutiske.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af lokal tolerabilitet, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Hos gnavere blev der set nedsat fertilitet, begrænset teratogenicitet og embryotoksiske virkninger efter administration af haloperidol.

I et karcinogenicitetsstudie af haloperidol blev der set en dosisafhængig stigning i hypofyseadenomer og brystkirtelkarcinomer hos hunmus. Disse tumorer kan være forårsaget af langvarig dopamin-D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Det vides ikke, hvilken betydning disse tumorfund hos gnavere har for menneskers risiko.

Det er vist i flere publicerede in vitro-studier, at haloperidol blokerer hjertets hERG-kanal. I et antal in vivo-studier forårsagede intravenøs administration af haloperidol i nogle dyremodeller signifikant QTc-forlængelse ved doser omkring 0,3 mg/kg, der resulterede i C_{max}-plasmaniveauer mindst 7-14 gange højere end den terapeutiske plasmakoncentration på 1-10 ng/ml, der var effektiv hos de fleste patienter i kliniske studier. Disse intravenøse doser, der forlængede QTc, forårsagede ikke arytmier. I nogle dyrestudier gav højere intravenøse doser på 1 mg/kg haloperidol eller derover QTc-forlængelse og/eller ventrikulære arytmier ved C_{max}-plasmaniveauer, der var mindst 38-137 gange højere end den terapeutiske plasmakoncentration, der var effektiv hos de fleste patienter i kliniske studier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Benzylalkohol, sesamolie

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 mg/ml opløsning:

1 ml eller 3 ml opløsning i en ravgul glasampul.

1 ml ampuller: Pakninger med 1, 3 eller 5 ampuller.

3 ml ampuller: Pakninger med 1 eller 5 ampuller; multipakninger med 50 (10 pakninger med 5) ampuller.

100 mg/ml opløsning:

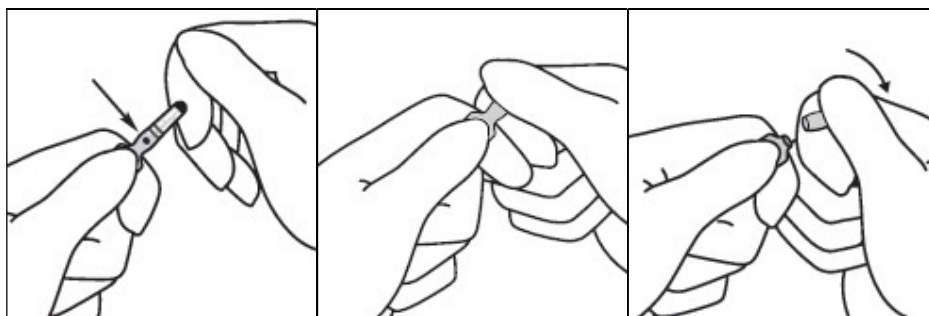
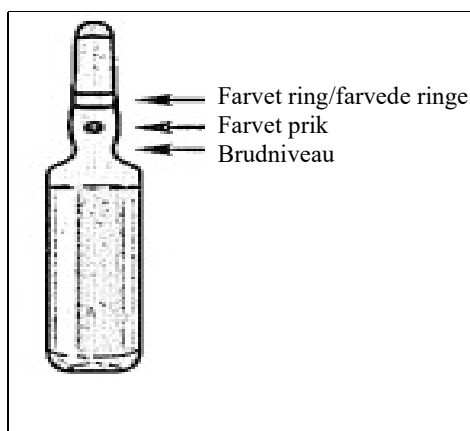
1 ml opløsning i en ravgul glasampul.

Pakninger med 1 eller 5 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

- Inden brug skal ampullen rulles kortvarigt mellem håndfladerne for at opvarme præparatet.
- Hold ampullen mellem tommel- og pegefinger, så spidsen af ampullen er fri.
- Tag med den anden hånd fat om spidsen af ampullen med pegefingern mod ampullens hals og tommelfingeren på den farvede prik parallelt med de farvede ringe.
- Lad tommelfingeren blive på prikken, og bræk spidsen af ampullen, samtidig med at du holder den anden del af ampullen godt fast i hånden.



Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg/ml: 10520
100 mg/ml: 10923

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
21. juli 1959

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
8. september 2020