

17. januar 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Serenase, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
01907

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Serenase

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml opløsning indeholder 5 mg haloperidol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Serenase injektionsvæske er indiceret til voksne patienter til:

- Hurtig kontrol af svær akut psykomotorisk agitation i forbindelse med psykose eller maniske episoder ved bipolar I-lidelse, når behandling med orale midler ikke er egnet.
- Akut behandling af delirium, når ikke-farmakologisk behandling har slået fejl.
- Behandling af lette til moderate grader af Huntingtons chorea, når andre lægemidler er virkningsløse eller ikke tolereres, og behandling med orale midler ikke er egnet.
- Profylakse (monoterapi eller kombinationsbehandling) hos patienter med moderat til høj risiko for postoperativ kvalme og opkastning, når andre lægemidler er virkningsløse eller ikke tolereres.
- Kombinationsbehandling af postoperativ kvalme og opkastning, når andre lægemidler er virkningsløse eller ikke tolereres.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Det anbefales at give en lav startdosis og derefter justere dosis i henhold til patientens respons for at fastsætte den mindste effektive dosis (se pkt. 5.2).

Dosisanbefalingerne for Serenase injektionsvæske er anført i tabel 1.

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

<p>Hurtig kontrol af svær akut psykomotorisk agitation i forbindelse med psykose eller maniske episoder ved bipolar I-lidelse, når behandling med orale midler ikke er egnet.</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 mg intramuskulært.• Kan gentages hver time, indtil der opnås tilstrækkelig symptomkontrol.• Hos de fleste patienter er doser op til 15 mg/døgn tilstrækkelig. Den maksimale døgn-dosis er 20 mg.• Fortsat brug af Serenase bør evalueres tidligt i behandlingen (se pkt. 4.4). Behandling med Serenase injektionsvæske skal seponeres så hurtigt som klinisk indiceret. Såfremt der er behov for yderligere behandling, bør oral haloperidol iværksættes med en dosis-konverteringsratio på 1:1 efterfulgt af dosisjustering i henhold til klinisk respons.
<p>Akut behandling af delirium, når ikke-farmakologisk behandling er slået fejl</p> <ul style="list-style-type: none">• 1-10 mg intramuskulært.• Behandlingen skal startes med lavest mulige dosis, og dosis bør justeres gradvist med 2-4 timers mellemrum, hvis agitation vedvarer, op til maks. 10 mg/dag.
<p>Behandling af lette til moderate grader af Huntingtons chorea, når andre lægemidler er virkningsløse eller ikke tolereres, og behandling med orale midler ikke er egnet</p> <ul style="list-style-type: none">• 2-5 mg intramuskulært.• Kan gentages hver time, indtil der opnås tilstrækkelig symptomkontrol eller op til maks. 10 mg/dag.
<p>Profylakse (monoterapi eller kombinationsbehandling) hos patienter med moderat til høj risiko for postoperativ kvalme og opkastning, når andre lægemidler er virkningsløse eller ikke tolereres</p> <ul style="list-style-type: none">• 1-2 mg intramuskulært, ved induktion eller 30 minutter inden afsluttet anæstesi.
<p>Kombinationsbehandling af postoperativ kvalme og opkastning, når andre lægemidler er virkningsløse eller ikke tolereres</p> <ul style="list-style-type: none">• 1-2 mg intramuskulært.

Seponering

Det tilrådes at nedtrappe behandlingen med haloperidol gradvist (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Den anbefalede startdosis af haloperidol til ældre patienter er halvdelen af den voksendosis.

Yderligere doser kan administreres og justeres i henhold til patientens respons. En forsigtig og gradvis optitrering af dosis anbefales til ældre patienter.

Den maksimale døgndosis er 5 mg.

Doser over 5 mg/dag bør kun overvejes hos patienter, som har tolereret højere doser, og kun efter revurdering af benefit/risk-forholdet hos den enkelte patient.

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, hvor efterfølgende doser administreres og justeres i henhold til patientens respons (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. Yderligere doser kan administreres og justeres i henhold til patientens respons (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Serenase injektionsvæske hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Serenase injektionsvæske anbefales kun til intramuskulær anvendelse (se pkt. 4.4). For instruktioner om håndtering af Serenase injektionsvæske, 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 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 injektionsvæske 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 injektionsvæske anbefales kun til intramuskulær administration. Hvis injektionsvæsken imidlertid gives intravenøst, bør EKG monitoreres kontinuerligt for forlængelse af QTc-intervallet og ventrikulære arytmier.

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 intramuskulær behandling. Under behandlingen skal behovet for EKG-monitorering for forlængelse af QTc-intervallet og for ventrikulære arytmier evalueres hos alle patienter, men kontinuerlig EKG-monitorering anbefales ved gentagne intramuskulære doser. EKG-monitorering anbefales op til 6 timer efter administration af Serenase injektionsvæske som profylakse eller behandling af postoperativ kvalme og opkastning.

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 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.

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 Serenase, 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 okulogyrikrise. 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, 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.

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 startdosis halveres, og der bør 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). Vævsdykningsundersøgelser 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 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, og der bør tages forebyggende forholdsregler.

Behandlingsrespons og seponering

Ved skizofreni kan respons på antipsykotisk behandling være forsinket.

Hvis antipsykotika seponeres, vil recidiverende symptomer relateret til den underliggende sygdom muligvis ikke komme til udtryk før efter adskillige uger eller måneder.

Der har været meget sjældne rapporter om akutte seponerings symptomer (herunder kvalme, opkastning og insomni) efter pludselig seponering af høje doser antipsykotika. Gradvis nedtrapning tilrådes som forsigtighedsregel.

Patienter med depression

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

Skift fra mani til depression

Ved behandling af maniske episoder hos patienter med bipolar lidelse, er der risiko for, at de skifter fra mani til depression. For at kunne intervenere under sådanne skift med de ledsagende risici såsom suicidal adfærd er det vigtigt at overvåge patienter for skift til depressive episoder.

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

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

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Kardiovaskulære virkninger

Serenase 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 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 CYP-enzymssystemet 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 højerehaloperidol-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 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. Ved samtidig behandling med CYP3A4-induktorer anbefales det, at patienterne monitoreres, og at dosis af Serenase øges efter behov. Efter seponering af CYP3A4-induktoren kan haloperidol-koncentrationen stige gradvist, og det kan derfor være nødvendigt at reducere dosis af Serenase.

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 metaboliseringen 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.

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 oftest i kombination med andre lægemidler. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Serenase 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, dødsighed, 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 data vedrørende virkningerne af haloperidol hos ammede spædbørn. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Serenase 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 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 haloperidol er 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.

Baseret på de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske studier var de hyppigst rapporterede bivirkninger ekstrapyramidale forstyrrelser (34 %), insomni (19 %), agitation (15 %), hyperkinesi (13 %), hovedpine (12 %), psykose (9 %), depression (8 %), vægtstigning (8 %), tremor (8 %), hypertoni (7 %), ortostatisk hypotension (7 %), dystoni (6 %) og dødsighed (5 %).

Derudover blev sikkerheden af haloperidoldecanoat evalueret 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.

Tabel 2 inkluderer følgende bivirkninger:

- Rapporteret i kliniske studier med haloperidol
- Rapporteret i kliniske studier med haloperidoldecanoat og relateret til den aktive lægemiddeldel
- Fra erfaring med haloperidol og haloperidoldecanoat efter markedsføring

Bivirkningernes hyppighed er baseret på (eller estimeret ud fra) kliniske forsøg eller epidemiologiske studier med haloperidol 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 2: Bivirkninger

Systemorgan- klasse	Bivirkning				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Leukopeni		Pancytopeni Agranulocytose Trombocytopeni Neutropeni
Immunsystemet			Overfølsomhed		Anafylaktisk reaktion
Det endokrine system				Hyperprolaktinæmi	Uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon
Metabolisme og ernæring					Hypoglykæmi
Psykiske forstyrrelser	Agitation Insomni	Psykotisk forstyrrelse Depression	Konfusion Tab af libido Nedsat libido Rastløshed		

Systemorgan- klasse	Bivirkning				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almin- delig	Sjælden	Ikke kendt
Nervesystemet	Ekstra- pyramidale lidelser Hyperkinesi Hovedpine	Tardiv dyski- nesi Akatisi Bradykinesi Dyskinesi Dystoni Hypokinesi Hypertoni Svimmelhed Døsighed Tremor	Kramper Parkinsonisme Sedation Ufrivillige muskelsammen- trækninger	Malignt neurolep- tikasyndrom Motorisk dys- funktion Nystagmus	Akinesi Tandhjulsrigiditet Maskeansigt
Øjne		Okulogyr krise Synsforstyrrelser	Sløret syn		
Hjerte			Takykardi		Ventrikelflimmer Torsades de pointes Ventrikulær taky- kardi Ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme		Hypotension Ortostatisk hypotension			
Luftveje, tho- rax og medi- astinum			Dyspnø	Bronkospasme	Larynxødem Larynxspasme
Mave-tarm- kanalen		Opkastning Kvalme Forstoppelse Tør mund Hypersalivation			
Lever og gal- deveje		Unormale leverfunktions- test	Hepatitis Gulsot		Akut leversvigt Kolestase
Hud og sub- kutane væv		Udslæt	Lysfølsomheds- reaktion Urticaria Pruritus Hyperhidrose		Angioødem Eksfoliativ dermati- tis Leukocytoklastisk vaskulitis
Knogler, led, muskler og bindevæv			Torticollis Muskelrigiditet Muskelspasmer Muskuloskeletal stivhed	Trismus Muskeltrækninger	Rhabdomyolose
Nyrer og urinveje		Urinretention			
Graviditet, puerperium og den perina- tale periode					Neonatalt seponer- ingsyndrom (se pkt. 4.6)
Det reproduk- tive system og mammar		Erektile dys- funktion	Amenoré Galaktoré Dysmenoré Brystmerter Brystgener	Menoragi Menstruations- forstyrrelser Seksuel dysfunk- tion	Priapisme Gynækomasti

Systemorgan- klasse	Bivirkning				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almin- delig	Sjælden	Ikke kendt
Almene symp- tomer og re- aktioner på administra- tionsstedet			Hypertermi Ødem Gangforstyrrelse		Pludselig død Ansigtsødem Hypotermi
Undersøgelser		Vægtstigning Vægtreduktion		QT-forlængelse i EKG	

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 vena-trombose, 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

4.9 **Overdosering**

Symptomer og tegn

Overdosering af haloperidol manifesterer sig som en intensivning 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 arythmi 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 parenteral administration af et antiparkinsonmiddel.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 05 AD 01. Psykoleptika, antipsykotika, butyrophenonderivater.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Haloperidol er et neuroleptikum, som tilhører gruppen butyrophenoner. Det 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 agitationsyndromer.

Virningen 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). Derudover forklarer den antidopaminerge effekt på kemoreceptor-triggerzonen i area postrema virkningen ved kvalme og opkastning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Haloperidol absorberes fuldstændigt efter intramuskulær administration. Den maksimale plasmakoncentration af haloperidol opnås efter 20 til 40 minutter.

Fordeling

Den gennemsnitlige proteinbinding af haloperidol hos voksne er cirka 88-92 %. 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 placenta 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-enzymaktivitet kan resultere i øget haloperidol-koncentration.

Elimination

Haloperidols terminale eliminationshalveringstid efter intramuskulær administration er gennemsnitligt 21 timer (13-36 timer). 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, %) for 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 uomdannet i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Der eksisterer et lineært forhold mellem haloperidol-dosis og -koncentration hos voksne.

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. Derfor tilrådes det at halvere startdosis og at 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 kan terapeutisk respons opnås ved koncentrationer, der er så lave som 0,6-3,2 ng/ml, estimeret ud fra målinger af D₂-receptoroptagelse, og hvis det antages, at et D₂-receptoroptagelsesniveau på 60-80 % er bedst egnet til at opnå terapeutisk respons og begrænse ekstrapyramidale symptomer. I gennemsnit vil koncentrationer i dette område kunne opnås med doser på 1-4 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 haloperidoldosis på basis af patientens respons under hensyntagen til data, der tyder på et tidsinterval på 5 dage indtil opnåelse af 50% af det maksimale terapeutiske respons. Måling af haloperidol-koncentrationen 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 toksicitet og genotoksicitet efter gentagne doser. 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}-plasma niveauer 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

Mælkesyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

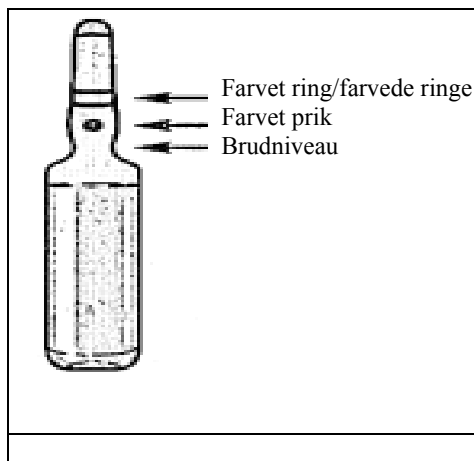
1 ml opløsning i en ravfarvet glasampul.

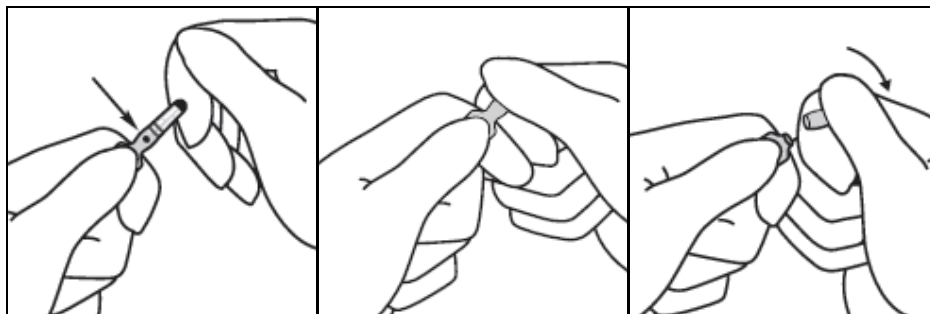
Pakninger med 1 eller 5 ampuller; multipakninger indeholdende 30 (3 pakninger med 10) ampuller eller 50 (10 pakninger med 5) ampuller.

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 tommelfingern på den farvede prik parallelt med de farvede ringe.
- Lad tommelfingern 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)**
09661
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
21. juli 1959
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
17. Januar 2020