

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serenase 1 mg tabletter  
Serenase 10 mg tabletter  
Serenase 2 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 1 mg tablett innehåller 1 mg haloperidol.  
En 10 mg tablett innehåller 10 mg haloperidol.  
En ml oral lösning innehåller 2 mg haloperidol.

#### Hjälpämnen med känd effekt

En 1 mg tablett innehåller 64,4 mg laktosmonohydrat och 10,0 mg sackaros.  
En ml oral lösning innehåller 1,9 mg metylparahydroxibensoat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.  
Oral lösning.

1 mg tabletter:

Vit, rund, bikonvex tablett, brytskåra på ena sidan och med inskriptionen "JANSSEN" på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

10 mg tabletter:

Gul, rund, bikonvex tablett, brytskåra och med inskriptionen "H/10" på ena sidan och med inskriptionen "JANSSEN" på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Oral lösning:

Klar, färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Vuxna patienter som är 18 år och äldre

- behandling av schizofreni och schizoaffektivt syndrom.
- akut behandling av konfusion när icke-farmakologisk behandling har prövats men inte varit tillräcklig.
- behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär sjukdom typ I.

- behandling av akut psykomotorisk agitation i samband med manisk episod vid bipolär sjukdom typ I eller psykos.
- behandling av ihållande aggressivitet och psykotiska symtom hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom och vaskulär demens som inte svarar på icke-farmakologisk behandling och där det finns risk för att patienten kan skada sig själv eller andra.
- behandling av tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos patienter med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte har varit tillräckliga.
- behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom, när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.

### Pediatriiska patienter

Behandling av:

- Schizofreni hos ungdomar i åldern 13 till 17 år när andra farmakologiska behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.
- Ihållande, svår aggressivitet hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år med autism eller annan genomgripande störning i utvecklingen, när andra behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.
- Tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte är tillräckliga.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### Vuxna

En låg startdos rekommenderas, som därefter kan justeras enligt patientens svar. Patienter ska alltid behandlas med lägsta möjliga effektiva underhållsdos (se avsnitt 5.2).

Tabletter:

Dosrekommendationerna för Serenase tabletter redovisas i tabell 1.

Oral lösning:

Dosrekommendationerna för Serenase oral lösning redovisas i tabell 1.

**Tabell 1: Dosrekommendationer för haloperidol för vuxna som är 18 år och äldre**

<p><b>Behandling av schizofreni och schizoaffektivt syndrom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser. Patienter med en första episod av schizofreni svarar vanligtvis på 2 till 4 mg/dag medan patienter som haft ett flertal episoder av schizofreni kan behöva doser på upp till 10 mg/dag.</li> <li>• Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 7:e dag.</li> <li>• Doser på över 10 mg/dag har inte visats ha en överlägsen effekt jämfört med lägre doser hos majoriteten av patienterna och kan ge upphov till en ökad förekomst av extrapyramidala symtom. Den individuella nyttan/risken bör bedömas när doser över 10 mg/dag övervägs.</li> <li>• Den maximala dosen är 20 mg/dag eftersom behandlingens säkerhetsrisker överväger dess kliniska nytta vid högre doser.</li> </ul>
<p><b>Akut behandling av konfusion när icke-farmakologisk behandling har prövats men inte varit tillräcklig</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 till 3 doser.</li> <li>• Behandlingen bör påbörjas med lägsta möjliga dos och dosen bör justeras i steg om 2- till 4-</li> </ul>

<p>timmarsintervall om agitation kvarstår, med upp till maximalt 10 mg/dag.</p>
<p><b>Behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär sjukdom typ I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser.</li> <li>• Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 3:e dag.</li> <li>• Doser på över 10 mg/dag har inte visats ha en överlägsen effekt jämfört med lägre doser hos majoriteten av patienterna, och kan ge upphov till en ökad förekomst av extrapyramidala symtom. Den individuella nyttan/risken bör bedömas när doser över 10 mg/dag övervägs.</li> <li>• Den maximala dosen är 15 mg/dag eftersom behandlingens säkerhetsrisker överväger dess kliniska nytta vid högre doser.</li> <li>• Fortsatt behandling med Serenase bör utvärderas tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.4).</li> </ul>
<p><b>Behandling av akut psykomotorisk agitation i samband med manisk episod vid bipolär sjukdom typ I eller psykos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 till 10 mg oralt upprepat efter 12 timmar vid behov, upp till maximalt 20 mg/dag.</li> <li>• Fortsatt behandling med Serenase bör utvärderas tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.4).</li> <li>• Vid byte från intramuskulär injektion av haloperidol bör oralt Serenase påbörjas med en dosomvandling av 1:1 följt av dosjustering enligt kliniskt svar.</li> </ul>
<p><b>Behandling av ihållande aggressivitet och psykotiska symtom hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom och vaskulär demens som inte svarar på icke-farmakologisk behandling och där det finns risk för att patienten kan skada sig själv eller andra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 till 5 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser.</li> <li>• Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 3:e dag.</li> <li>• Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas efter högst sex veckor.</li> </ul>
<p><b>Behandling av tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos patienter med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte har varit tillräckliga</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 till 5 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser.</li> <li>• Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 7:e dag.</li> <li>• Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas efter var 6:e till 12:e månad.</li> </ul>
<p><b>Behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom, när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 till 10 mg/dag oralt som engångsdos eller uppdelat på 2 doser.</li> <li>• Dosjusteringar kan göras varje dag eller upp till var 3:e dag.</li> </ul>

Serenase oral lösning bör användas för engångsdoser på mindre än 1 mg som inte kan uppnås med Serenase tabletter.

Oral lösning:

Serenase oral lösning i en flaska med en oral spruta är avsedd att användas för engångsdoser på 0,5 mg haloperidol och mer (motsvarande 0,25 ml och mer).

Mängden (ml) som krävs för att uppnå en given engångsdos vid användning av Serenase oral lösning redovisas i tabell 2.

**Tabell 2: Omräkningstabell för Serenase oral lösning (2 mg/ml)**

<b>mg haloperidol</b>	<b>ml Serenase (flaska med oral spruta)</b>
0,5 mg	0,25 ml
1 mg	0,5 ml
2 mg	1 ml
5 mg	2,5 ml
10 mg	5 ml
15 mg	7,5 ml
20 mg	10 ml

#### Utsättning av behandling

Gradvis utsättning av haloperidol rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Missade doser

Om patienten missar en dos rekommenderas att nästa dos tas som vanligt och inte att dubbel dos tas.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Kliniska studier med oralt haloperidol i behandlingen av tics, däribland Tourettes syndrom, inkluderade inte patienter från 65 år och uppåt.

Följande startdoser av haloperidol rekommenderas hos äldre patienter:

- behandling av ihållande aggressivitet och psykotiska symtom hos patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom och vaskulär demens som inte svarar på icke-farmakologisk behandling och där det finns risk för att patienten kan skada sig själv eller andra – 0,5 mg/dag
- alla andra indikationer – halva den lägsta vuxendosen.

Haloperidoldosen kan justeras enligt patientens svar. Försiktig och gradvis upptitrering av dosen hos äldre patienter rekommenderas.

Den maximala dosen hos äldre patienter är 5 mg/dag.

Doser över 5 mg bör endast övervägas hos patienter som har tolererat högre doser och efter en ny utvärdering av patientens individuella nytta-riskprofil.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det har inte undersökts om nedsatt njurfunktion påverkar haloperidols farmakokinetik. Ingen dosjustering rekommenderas men försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion kan dock behöva en lägre initial dos med efterföljande justeringar i mindre steg och med längre intervall än för patienter utan nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det har inte undersökts om nedsatt leverfunktion påverkar haloperidols farmakokinetik. Eftersom haloperidol i stor omfattning metaboliseras i levern rekommenderas en halvering av startdosen samt dosjustering i mindre steg och med längre intervall än för patienter utan nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

## Pediatrik population

Tabletter:

Dosrekommendationerna för Serenase tabletter redovisas i tabell 3.

Oral lösning:

Dosrekommendationerna för Serenase oral lösning redovisas i tabell 3.

**Tabell 3: Dosrekommendationer för haloperidol för pediatrika patienter**

<p><b>Behandling av schizofreni hos ungdomar i åldern 13 till 17 år när andra farmakologiska behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rekommenderad dos är 0,5 till 3 mg/dag, administrerat oralt, helst uppdelat på flera doser (2 till 3 gånger per dag).</li><li>• Det rekommenderas att utvärdera den individuella nyttan/risken när doser över 3 mg/dag övervägs.</li><li>• Rekommenderad maximal dos är 5 mg/dag.</li><li>• Behandlingstiden ska utvärderas individuellt.</li></ul>
<p><b>Behandling av ihållande, svår aggressivitet hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år med autism eller genomgripande störning i utvecklingen, när andra behandlingar inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rekommenderad dos är 0,5 till 3 mg/dag till barn i åldern 6 till 11 år, och 0,5 till 5 mg/dag till ungdomar i åldern 12 till 17 år, administrerat oralt, helst uppdelat på flera doser (2 till 3 gånger per dag).</li><li>• Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas efter 6 veckor.</li></ul>
<p><b>Behandling av tics vid bland annat Tourettes syndrom, hos barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år med svår funktionsnedsättning där psykopedagogiska och beteendeterapeutiska interventioner samt andra farmakologiska behandlingar inte är tillräckliga</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rekommenderad dos är 0,5 till 3 mg/dag till barn och ungdomar i åldern 10 till 17 år administrerat oralt, helst uppdelat på flera mindre doser (2 till 3 gånger per dag).</li><li>• Behovet av fortsatt behandling ska omvärderas var 6:e till 12:e månad.</li></ul>

Tabletter:

Säkerhet och effekt för Serenase-tabletter hos barn yngre än åldrarna som anges i indikationerna har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 3 år.

Oral lösning:

Säkerhet och effekt för Serenase oral lösning hos barn yngre än åldrarna som anges i indikationerna har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för barn yngre än 3 år.

### Administreringssätt

Tabletter:

Serenase tabletter är för oral användning.

Oral lösning:

Serenase oral lösning är för oral användning. Den kan blandas med vatten för att underlätta dosadministrering, men får inte blandas med någon annan vätska. Den utspädda lösningen måste intas omedelbart.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Komatösa tillstånd
- CNS-depression
- Parkinsons sjukdom
- Lewykroppsdemens
- Progressiv supranukleär pares
- Känd förlängning av QTc-intervallet eller medfött långt QT-syndrom
- Nyligen inträffad akut hjärtinfarkt
- Okompenserad hjärtsvikt
- Anamnes på ventrikulär arytmi eller torsades de pointes
- Icke-korrigerad hypokalemi
- Samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Ökad dödlighet hos äldre personer med demens

Sällsynta fall av plötslig död har rapporterats hos psykiatriska patienter som fått antipsykotiska läkemedel, däribland haloperidol (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter med demensrelaterade psykotiska symtom som behandlas med antipsykotiska läkemedel har förhöjd mortalitetsrisk. Analyser av sjutton placebokontrollerade studier (medellängd 10 veckor), huvudsakligen med patienter som fick atypiska antipsykotiska läkemedel, visade att mortalitetsrisken för behandlade patienter var mellan 1,6 till 1,7 gånger mortalitetsrisken för placebobehandlade patienter. Under förloppet av en typisk kontrollerad 10-veckorsstudie var antalet dödsfall hos patienter behandlade med antipsykotiska läkemedel cirka 4,5 % jämfört med 2,6 % för placebogruppen. Även om dödsorsakerna varierade verkade de flesta dödsfallen vara av kardiovaskulär (t.ex. hjärtsvikt, plötslig död) eller infektiös (t.ex. pneumoni) karaktär. Observationsstudier tyder på att behandling av äldre patienter med haloperidol också är förknippad med ökad mortalitet. Detta samband kan vara starkare för haloperidol än för atypiska antipsykotiska läkemedel, är mest uttalat under de första 30 dagarna efter behandlingsstart och kvarstår i minst 6 månader. I vilken utsträckning detta samband kan tillskrivas läkemedlet, respektive bero på patientens egenskaper, är ännu inte klarlagt.

#### Kardiovaskulära effekter

QT-förlängning och/eller ventrikulära arytmier, förutom plötslig död, har rapporterats med haloperidol (se avsnitt 4.3 och 4.8). Risken för dessa händelser verkar öka med höga doser, höga plasmakoncentrationer, hos predisponerade patienter eller vid parenteral användning, särskilt vid intravenös administrering.

Försiktighet bör iaktas för patienter med bradykardi, hjärtsjukdom, ärftlig förekomst av QT-förlängning eller anamnes på hög alkoholexponering. Försiktighet krävs också hos patienter med potentiellt höga plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.4, Långsamma CYP2D6-metaboliserare).

EKG rekommenderas före behandling. Under behandlingen måste behovet av fortsatt EKG-monitorering för QT-förlängning och ventrikulära arytmier utvärderas hos alla patienter. Det rekommenderas att minska dosen vid QT-förlängning, och haloperidol ska sättas ut om QTc-intervallet överskrider 500 ms.

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi och hypomagnesemi ökar risken för ventrikulära arytmier och ska korrigeras innan behandling med haloperidol sätts in. Därför rekommenderas provtagning vid behandlingsstart samt regelbunden uppföljning av elektrolytnivåerna.

Takykardi och hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni) har också rapporterats (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas när haloperidol administreras till patienter med hypotoni eller ortostatisk hypotoni.

### Cerebrovaskulära händelser

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier med patienter med demenssjukdom observerades en cirka 3 gånger högre risk för cerebrovaskulära biverkningar med vissa atypiska antipsykotiska läkemedel. Observationsstudier som jämförde förekomsten av stroke hos äldre patienter som exponerats för något antipsykotiskt läkemedel jämfört med de som inte hade exponerats för sådana läkemedel visade att strokeförekomsten ökade hos exponerade patienter. Denna ökning kan vara större med alla butyrofenoner, inklusive haloperidol. Mekanismen bakom den ökade risken är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra patientpopulationer. Serenase ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

### Malignt neuroleptikasyndrom

Haloperidol har förknippats med malignt neuroleptikasyndrom; en sällsynt idiosynkratisk reaktion som kännetecknas av hypertermi, allmän muskelstelhet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda serumnivåer av kreatinfosfokinase. Hypertermi är ofta ett tidigt tecken på detta syndrom. Antipsykotisk behandling ska sättas ut omedelbart och lämplig understödande terapi och noggrann övervakning ska inledas.

### Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi kan uppträda hos vissa patienter under långtidsbehandling eller efter utsättning av läkemedlet. Syndromet karakteriseras främst av rytmiska, ofrivilliga rörelser av tunga, ansikte, mun eller käke. Symtomen kan vara bestående hos vissa patienter. Syndromet kan döljas då behandling återinsätts, vid dosökning eller vid byte till annat antipsykotiskt läkemedel. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder måste utsättning av alla antipsykotiska läkemedel, inklusive Serenase, övervägas.

### Extrapyramidala symtom

Extrapyramidala symtom kan förekomma (t.ex. tremor, stelhet, hypersalivering, bradykinesi, akatisi, akut dystoni). Haloperidol har satts i samband med akatisi som kännetecknas av en subjektiv, obehaglig eller plågsam rastlöshet och behov att röra på sig, ofta i kombination med oförmåga att sitta eller stå still. Detta förekommer mest sannolikt under de första veckorna av behandling. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan en dosökning vara skadlig.

Akut dystoni kan förekomma under de första dagarna av behandlingen med Serenase, men senare debut eller debut efter dosökning har rapporterats. Symtom på dystoni kan omfatta, men är inte begränsade till, torticollis, ansiktsgrimaseri, trismus, tungprotrusion och onormala ögonrörelser, inklusive okulogyrisk kris. Män och yngre åldersgrupper har en högre risk för att uppleva sådana reaktioner. Akut dystoni kan nödvändiggöra utsättning av läkemedlet.

Antiparkinsonläkemedel av antikolinerg typ kan förskrivas efter behov för att behandla extrapyramidala symtom, men det rekommenderas att de inte förskrivs rutinmässigt som en förebyggande åtgärd. Om det krävs en samtidig behandling med ett antiparkinsonläkemedel kan denna behöva fortgå efter utsättning av Serenase om dess utsöndring är snabbare än för haloperidol för att undvika att extrapyramidala symtom utvecklas eller försämrats. När antikolinerga läkemedel, däribland antiparkinsonläkemedel, administreras samtidigt med Serenase ska hänsyn tas till att det intraokulära trycket möjligen kan öka.

### Krampanfall/konvulsioner

Det har rapporterats att haloperidol kan utlösa krampanfall. Försiktighet rekommenderas för patienter som lider av epilepsi eller som har tillstånd som gör att de är predisponerade att få krampanfall (t.ex. vid alkoholabstinens eller hjärnskada).

### Lever och gallvägar

Eftersom haloperidol metaboliseras i levern rekommenderas dosjustering och försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2). Isolerade fall av onormal leverfunktion eller hepatit, oftast kolestatisk, har rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Endokrina systemet

Tyroxin kan öka toxiciteten för haloperidol. Antipsykotisk behandling hos patienter med hypertyreos får endast användas med försiktighet och ska alltid åtföljas av terapi för att uppnå eutyroidism.

Antipsykotiska läkemedel kan ge hormonella effekter såsom hyperprolaktinemi, som kan orsaka galaktorré, gynekomasti samt oligomenorré eller amenorré (se avsnitt 4.8). Studier av vävnadsodlingar tyder på att celltillväxt i humana brösttumörer kan stimuleras av prolaktin. Även om inget tydligt samband med administrering av antipsykotiska läkemedel och humana brösttumörer ännu kunnat påvisas i kliniska och epidemiologiska studier, rekommenderas försiktighet till patienter med relevant anamnes. Serenase ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig hyperprolaktinemi och hos patienter med tumörer som kan vara prolaktinberoende (se avsnitt 5.3).

Hypoglykemi och inadekvat ökad sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) har rapporterats med haloperidol (se avsnitt 4.8).

### Venös tromboemboli

Fall av venös tromboemboli (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE bör samtliga möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Serenase och förebyggande åtgärder sätts in.

### Behandlingssvar och utsättning

Vid schizofreni kan svaret på behandlingen med antipsykotiska läkemedel vara fördröjt.

Vid utsättning av antipsykotiska läkemedel kan symtom, som står i samband med den bakomliggande sjukdomen, återkomma först efter flera veckor eller månader.

Det har inkommit mycket sällsynta rapporter på akuta utsättningssymtom ( däribland illamående, kräkningar och insomni) efter abrupt utsättning av höga doser antipsykotiska läkemedel. Som en förebyggande åtgärd rekommenderas en gradvis utsättning.

### Patienter med depression

Det rekommenderas att Serenase inte används ensamt när depression är det mest framträdande symtomet hos patienten. Det kan kombineras med antidepressiva läkemedel för att behandla de tillstånd där depression och psykos samexisterar (se avsnitt 4.5).



### Övergång från mani till depression

Det finns en risk att patienter övergår från mani till depression vid behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom. För att kunna ingripa när sådana övergångar uppstår, är övervakning av patienter vid övergång till en depressiv episod med åtföljande risker som självmordsbeteende viktigt.

### Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Serenase bör användas med försiktighet till patienter som är kända långsamma cytokrom P450 (CYP) 2D6-metaboliserare och som samtidigt får CYP3A4-hämmare.

### Pediatrik population

Tillgängliga säkerhetsdata för den pediatrika populationen tyder på en risk för att utveckla extrapyramidala symtom, däribland tardiv dyskinesi och sedering. Begränsade långtidssäkerhetsdata finns tillgängliga.

### Hjälpämnen i Serenase

Serenase 1 mg tabletter innehåller laktosmonohydrat och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, total laktasbrist, sukras-isomaltasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Serenase oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat (E218) vilket kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### Kardiovaskulära effekter

Serenase är kontraindicerat för behandling i kombination med läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.3). Exempel på dessa är:

- klass IA antiarytmika (t.ex. disopyramid, kinidin)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol)
- vissa antidepressiva läkemedel (t.ex. citalopram, escitalopram)
- vissa antibiotika (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, levofloxacin, moxifloxacin, telitromycin)
- Andra antipsykotiska läkemedel (t.ex. fentiazinderivat, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- vissa antimykotika (t.ex. pentamidin)
- vissa läkemedel mot malaria (t.ex. halofantrin)
- vissa läkemedel för magtarmkanalen (t.ex. dolasetron)
- vissa läkemedel mot cancer (t.ex. toremifen, vandetanib)
- vissa andra läkemedel (t.ex. bepridil, metadon).

Denna lista är inte heltäckande.

Försiktighet tillråds när Serenase används i kombination med läkemedel kända att orsaka elektrolytrubbning (se avsnitt 4.4).

### Läkemedel som kan höja plasmakoncentrationerna av haloperidol

Haloperidol metaboliseras via flera vägar (se avsnitt 5.2). De huvudsakliga metaboliseringsvägarna är glukuronidering och ketonreduktion. Enzymsystemet cytokrom P450 är också delaktigt, i synnerhet

CYP3A4, men även CYP2D6, om än i mindre utsträckning. Om ett annat läkemedel hämmar dessa metaboliseringsvägar eller om enzymaktiviteten hos CYP2D6 minskar, kan detta leda till ökade koncentrationer av haloperidol. Effekten av CYP3A4-hämning och minskad enzymaktivitet hos CYP2D6 kan vara additiv (se avsnitt 5.2). Baserat på begränsad och ibland motsägelsefull information kan samtidig administrering av CYP3A4- och/eller CYP2D6-hämmare leda till att plasmakoncentrationerna av haloperidol potentiellt kan öka med mellan 20 % och 40 %, även om ökningarna med upp till 100 % har rapporterats i vissa fall. Exempel på läkemedel som kan höja plasmakoncentrationerna av haloperidol (baserat på klinisk erfarenhet eller mekanismen för läkemedelsinteraktionen) omfattar:

- CYP3A4-hämmare – alprazolam, fluvoxamin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, saquinavir, verapamil, vorikonazol
- CYP2D6-hämmare – bupropion, klorpromazin, duloxetin, paroxetin, prometazin, sertralin, venlafaxin
- Kombinerade CYP3A4- och CYP2D6-hämmare – fluoxetin, ritonavir
- Osäker mekanism – buspiron.

Denna lista är inte heltäckande.

Ökade plasmakoncentrationer av haloperidol kan leda till en ökad risk för biverkningar, inklusive QT-förlängning (se avsnitt 4.4). Ökning av QTc har observerats när haloperidol administrerats i kombination med metabolismhämmarna ketokonazol (400 mg/dag) och paroxetin (20 mg/dag).

Det rekommenderas att patienter som tar haloperidol samtidigt med sådana läkemedel följs upp noga för tecken eller symtom på ökade eller fördröjda farmakologiska effekter av haloperidol, och att Serenase-dosen efter behov minskas.

#### Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationerna av haloperidol

Samtidig administrering av haloperidol med potenta CYP3A4-enzyminducerare kan gradvis minska plasmakoncentrationerna av haloperidol i sådan omfattning att effekten kan komma att minskas. Exempel på dessa är:

- Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Denna lista är inte heltäckande.

Enzyminduktion kan observeras efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom ca två veckor och kan sedan kvarstå under samma tidsperiod efter avslutad behandling med läkemedlet. Vid kombinationsbehandling med CYP3A4-inducerare rekommenderas att patienterna följs upp noggrant och att Serenase-dosen ökas efter behov. Efter utsättning av CYP3A4-induceraren kan koncentrationen av haloperidol gradvis öka och därför kan Serenase-dosen behöva minskas.

Natriumvalproat är känt att hämma glukuronidering men påverkar inte haloperidols plasmakoncentrationer.

#### Effekten av haloperidol på andra läkemedel

Haloperidol kan öka CNS-depression orsakad av alkohol eller CNS-depressiva läkemedel, däribland hypnotika, lugnande medel eller starka analgetika. En förstärkt CNS-effekt har rapporterats vid kombination med metyldopa.

Haloperidol kan motverka verkningarna av adrenalin och andra sympatomimetika (t.ex. stimulantia såsom amfetaminer) och upphäva de blodtryckssänkande effekterna av antiadrenerga läkemedel såsom guanetidin.

Haloperidol kan motverka effekten av levodopa och andra dopaminagonister.

Haloperidol hämmar CYP2D6. Haloperidol hämmar metaboliseringen av tricykliska antidepressiva läkemedel (t.ex. imipramin, desipramin) och ökar därmed plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.

#### Övriga interaktioner

I sällsynta fall har följande symtom rapporterats vid samtidig användning av litium och haloperidol: encefalopati, extrapyramidala symtom, tardiv dyskinesi, malignt neuroleptikasymtom, akut hjärnsyndrom och koma. De flesta av dessa symtom var reversibla. Det är fortfarande oklart om detta representerar en distinkt klinisk enhet.

Om sådana symtom uppstår hos patienter som samtidigt behandlas med litium och Serenase rekommenderas dock att omedelbart avbryta behandlingen.

Motverkan av effekten av antikoagulantien fenindion har rapporterats.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mer än 400 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller fetal/neonatal toxicitet med haloperidol. Det finns emellertid rapporter med isolerade fall av medfödda missbildningar efter fetal exponering för haloperidol, oftast i kombination med andra läkemedel. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd ska man helst undvika att använda Serenase under graviditeten.

Nyfödda spädbarn som har exponerats för antipsykotiska läkemedel (inklusive haloperidol) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningsymtom efter födseln, vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Det rekommenderas därför att nyfödda övervakas noga.

#### Amning

Haloperidol utsöndras i bröstmjolk. Små mängder haloperidol har detekterats i plasma och urin hos ammade spädbarn vars mödrar behandlas med haloperidol. Informationen om effekten av haloperidol på ammade spädbarn är otillräcklig. Ett beslut ska fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta Serenase-behandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet, och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Haloperidol höjer prolaktinnivån. Hyperprolaktinemi kan hämma hypotalamiskt GnRH, vilket leder till att hypofysens gonadotropininsöndring minskar. Detta kan hämma den reproduktiva funktionen genom att försvaga steroidogenesen hos både kvinnliga och manliga patienter (se avsnitt 4.4).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Serenase har en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En viss grad av sedering och nedsatt vakenhet kan förekomma, särskilt vid högre doser och i början av behandlingen, vilket kan förstärkas av alkohol. Det rekommenderas att patienter uppmanas att avstå från att framföra fordon eller använda maskiner under behandlingen tills deras känslighet har fastställts.

## 4.8 Biverkningar

Säkerheten för haloperidol utvärderades hos 284 haloperidolbehandlade patienter som deltog i 3 placebokontrollerade kliniska studier samt hos 1 295 haloperidolbehandlade patienter som deltog i 16 dubbelblinda kliniska studier med aktiv kontroll.

Baserat på sammanslagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligast rapporterade biverkningarna: extrapyramidal störning (34 %), insomni (19 %), agitation (15 %), hyperkinesi (13 %), huvudvärk (12 %), psykotisk störning (9 %), depression (8 %), viktökning (8 %), tremor (8 %), hypertoni (7 %), ortostatisk hypotoni (7 %), dystoni (6 %) och somnolens (5 %).

Dessutom utvärderades säkerheten för haloperidoldekanoat hos 410 patienter som deltog i 3 studier med aktiv kontroll (1 jämförande haloperidoldekanoat med flufenazin och 2 jämförande dekanoatformuleringen med oralt haloperidol), 9 öppna studier och 1 dos-responsstudie.

Tabell 4 anger biverkningarna enligt följande:

- rapporterade i kliniska studier med haloperidol
- rapporterade i kliniska studier med haloperidoldekanoat och hänför sig till den aktiva beståndsdelen
- från erfarenhet efter marknadsintroduktion av haloperidol och haloperidoldekanoat.

Biverkningsfrekvenserna baseras på (eller har beräknats från) kliniska prövningar eller epidemiologiska studier av haloperidol och klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	Kan inte beräknas från tillgängliga data.

Biverkningarna redovisas enligt organsystemklass och efter fallande allvarlighetsgrad för varje frekvenskategori.

**Tabell 4: Biverkningar**

Organsystem-klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Leukopeni		Pancytopeni Agranulocytos Trombocytopeni Neutropeni
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion
<b>Endokrina systemet</b>				Hyperprolaktinemi	Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon
<b>Metabolism och nutrition</b>					Hypoglykemi

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Psykiska störningar</b>	Agitation Insomni	Psykotisk störning Depression	Förvirrings- tillstånd Förlust av libido Minskad libido Rastlöshet		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Extra- pyramidala symtom Hyperkinesi Huvudvärk	Tardiv dyskinesi Akatisi Bradykinesi Dyskinesi Dystoni Hypokinesi Ökad muskelspännin- g Yrsel Somnolens Tremor	Konvulsioner Parkinsonism Sedering Ofrivilliga rörelser	Malignt neuroleptika- syndrom Motorisk dysfunktion Nystagmus	Akinesi Kugghjulrigiditet Nedsatt mimik
<b>Ögon</b>		Okulogyrisk kris Synstörning	Dimsyn		
<b>Hjärtat</b>			Takykardi		Ventrikelflimmer Torsade de pointes Ventrikulär takykardi Extrasystole
<b>Blodkärl</b>		Hypotoni Ortostatisk hypotoni			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Dyspné	Bronkospasm	Laryngealt ödem Laryngospasm
<b>Magtarmkanalen</b>		Kräkningar Illamående Förstoppning Muntorrhet Hyper- salivation			
<b>Lever och gallvägar</b>		Avvikande leverfunktions prover	Hepatit Gulsot		Akut leversvikt Kolestas
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag	Fotosensitivitets reaktion Urtikaria Pruritus Hyperhidros		Angioödem Exfoliativ dermatit Leukocytoklastisk vaskulit
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Torticollis Muskelrigiditet Muskelspasmer Muskulo- skeletal stelhet	Trismus Muskelryckningar	Rhabdomyolys
<b>Njurar och urinvägar</b>		Urinretention			
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>					Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Reproduktions- organ och bröstkörtel</b>		Erektill dysfunktion	Amenorré Galaktorré Dysmenorré Bröstmärtnor Obehag i brösten	Menorragi Menstruations- rubbnig Sexuell dysfunktion	Priapism Gynekomasti
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</b>			Hypertermi Ödem Gångstörning		Plötslig död Ansiktsödem Hypotermi
<b>Undersökningar</b>		Ökad vikt Minskad vikt		QT-förlängning	

QT-förlängning, ventrikulära arytmier (ventrikelflimmer, ventrikulär takykardi), torsade de pointes och plötslig död har rapporterats med haloperidol.

#### Klasseffekter av antipsykotiska läkemedel

Hjärtstillestånd har rapporterats med antipsykotiska läkemedel.

Fall av venös tromboemboli, inklusive fall av lungemboli och fall av djup ventrombos har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Frekvensen är okänd.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom och tecken

En överdosering av haloperidol manifesteras genom en kraftig förstärkning av de kända farmakologiska effekterna och biverkningarna. De mest framträdande symtomen är allvarliga extrapyramidala reaktioner, hypotoni och sederig. En extrapyramidal reaktion manifesteras genom muskelrigiditet och en generaliserad eller lokaliserad tremor. Hypertoni snarare än hypotoni är också möjlig.

I extrema fall kan patienten verka komatös med andningsdepression och hypotoni, vilket kan vara allvarligt nog att ge upphov till ett chockliknande tillstånd. Risken för ventrikulära arytmier, möjligen förknippade med QT-förlängning, ska övervägas.

## Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är understödande. Effekten av aktivt kol har inte fastställts. Dialys rekommenderas inte för behandling av överdosering eftersom det endast avlägsnar mycket små mängder av haloperidol (se avsnitt 5.2).

För komatösa patienter ska öppna luftvägar skapas med hjälp av svalgtub eller en endotrakealtub. Vid andningsdepression kan konstgjord andning behövas.

Det rekommenderas att EKG och vitala tecken övervakas och att övervakningen fortsätter tills EKG är normalt. Behandling av allvarliga arytmier med lämpliga åtgärder mot arytmier rekommenderas.

Hypotoni och cirkulationskollaps kan motverkas med hjälp av intravenösa vätskor, plasma eller koncentrerat albumin och blodtryckshöjande medel såsom dopamin eller noradrenalin. Adrenalin får inte användas eftersom det kan ge upphov till grav hypotoni i närvaro av haloperidol.

I fall av allvarliga extrapyramidala reaktioner rekommenderas parenteral administrering av antiparkinsonmedel.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika, butyrofenonderivat, ATC-kod: N05AD01.

#### Verkningsmekanism

Haloperidol är ett neuroleptikum som tillhör butyrofenongruppen. Det är en potent, central dopamin typ 2-receptorantagonist som vid rekommenderade doser har låg alfa-1-antiadrenerg aktivitet och ingen antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

Haloperidol dämpar vanföreställningar och hallucinationer som en direkt konsekvens av att det blockerar dopaminerg signalering i den mesolimbiska banan. Den centrala dopaminblockerande effekten verkar på de basala ganglierna (nigrostriatala systemet). Haloperidol ger en effektiv psykomotorisk sedering vilket förklarar den gynnsamma effekten på mani och andra agitationssyndrom.

Dess verkan på de basala ganglierna är förmodligen den bakomliggande orsaken till de oönskade extrapyramidala motoriska effekterna (dystoni, akatisi och parkinsonism).

Hyperprolaktinemi förklaras genom de antidopaminerga effekterna av haloperidol på laktotropa celler i främre hypofysen, eftersom den dopaminmedierade toniska hämningen av prolaktininsöndringen hämmas.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Den genomsnittliga biotillgängligheten av haloperidol efter administrering av tablett eller oral lösning är 60 till 70 %. Maximala plasmakoncentrationer av haloperidol nås vanligtvis inom 2 till 6 timmar efter oral dosering. En hög interindividuell variabilitet i plasmakoncentrationerna har observerats. Steady-state uppnås inom 1 vecka efter påbörjad behandling.

## Distribution

Genomsnittlig plasmaproteinbindning av haloperidol hos vuxna är cirka 88 till 92 %. Det är hög interindividuell variabilitet i plasmaproteinbindningen. Haloperidol distribueras snabbt till olika vävnader och organ vilket indikeras av en stor distributionsvolym (medelvärden på 8 till 21 l/kg efter intravenös dosering). Haloperidol passerar lätt blod-hjärnbarriären, den passerar också placenta och utsöndras i bröstmjolk.

## Metabolism

Haloperidol metaboliseras i stor utsträckning i levern. Den huvudsakliga metabolismsvägen för haloperidol hos människa innefattar glukuronidering, ketonreduktion, oxidativ N-dealkylering och bildning av pyridiniummetaboliter. Metaboliterna anses inte bidra på något betydande sätt till haloperidols aktivitet. Reduktion svarar emellertid för cirka 23 % av metabolismen och en konvertering av den reducerade metaboliten tillbaka till haloperidol kan inte helt uteslutas. Cytokrom P450-enzymerna CYP3A4 och CYP2D6 är involverade i metabolism av haloperidol. Hämmning eller induktion av CYP3A4 eller hämmning av CYP2D6 kan påverka metabolismen. En minskad enzymaktivitet av CYP2D6 kan leda till ökade koncentrationer av haloperidol.

## Eliminering

Halveringstiden för haloperidol är i genomsnitt 24 timmar (varierande mellan 15 till 37 timmar) efter oral administrering. Clearance av haloperidol efter extravaskulär administrering varierar mellan 0,9 till 1,5 l/h/kg och är reducerad hos personer med nedsatt CYP2D6 enzymaktivitet (långsamma CYP2D6-metaboliserare). Minskad enzymaktivitet i CYP2D6 kan leda till ökade koncentrationer av haloperidol. Den interindividuell variabiliteten (variationskoefficient, %) i clearance av haloperidol uppskattades till 44 % i en populationsbaserad farmakokinetisk analys i patienter med schizofreni. Efter intravenös administrering av haloperidol eliminerades 21 % av dosen i feces och 33 % i urinen. Mindre än 3 % av dosen utsöndrades oförändrad i urinen.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Förhållandet mellan dos haloperidol och plasmakoncentration hos vuxna är linjärt.

## Särskilda populationer

### Äldre

Plasmakoncentrationerna hos äldre patienter är högre än hos yngre vuxna vid samma dos. Resultat från små kliniska studier tyder på lägre clearance och längre halveringstid av haloperidol hos äldre patienter. Resultaten ligger inom den observerade variabiliteten för haloperidols farmakokinetik. Dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Det har inte utvärderats hur farmakokinetiken för haloperidol påverkas vid nedsatt njurfunktion. Ungefär en tredjedel av dosen utsöndras i urin, mestadels som metaboliter. Mindre än 3 % av administrerat haloperidol utsöndras oförändrat i urinen. Metaboliterna anses inte bidra på något betydande sätt till haloperidols aktivitet, dock kan en konvertering av den reducerade haloperidolmetaboliten tillbaks till haloperidol inte helt uteslutas. Även om nedsatt njurfunktion inte förväntas ha någon klinisk relevant påverkan på elimineringen av haloperidol bör försiktighet iaktas för patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt för dem med svår nedsättning på grund av haloperidols långa halveringstid och dess reducerade metabolit, och möjligheten till ackumulering (se avsnitt 4.2).

Då haloperidol har stor distributionsvolym och hög proteinbindning avlägsnas endast mycket små mängder via dialys.



### Nedsatt leverfunktion

Det har inte utvärderats hur farmakokinetiken för haloperidol påverkas vid nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion kan emellertid ha betydande effekter eftersom haloperidol i stor utsträckning metaboliseras i levern. Därför rekommenderas dosjustering och försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Pediatrisk population

Begränsade data på plasmakoncentrationer finns från pediatrika studier omfattande 78 patienter med varierande störningar (schizofreni, psykotisk störning, Tourettes syndrom, autism) som fick oralt haloperidol i doser upp till max 30 mg/dag. Dessa studier omfattade framförallt barn och ungdomar i åldrarna 2 till 17 år. Plasmakoncentrationerna som uppmättes vid olika tidpunkter och efter olika långa behandlingsperioder var antingen inte detekterbara, eller låg i ett intervall med maximal plasmakoncentration på 44,3 ng/ml. Liksom hos vuxna observerades en hög interindividuell variabilitet i plasmakoncentrationerna. Det fanns en trend mot kortare halveringstider för barn jämfört med vuxna.

I 2 studier på barn som fick behandling med haloperidol mot tics och Tourettes syndrom kunde en positiv effekt relateras till plasmakoncentrationer på 1 till 4 ng/ml.

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

#### Terapeutiska koncentrationer

Baserat på publicerade data från ett flertal kliniska studier fås terapeutiskt svar hos de flesta patienter med akut eller kronisk schizofreni vid plasmakoncentrationer på 1 till 10 ng/ml. En undergrupp patienter kan kräva högre koncentrationer som en följd av en hög interindividuell variabilitet av haloperidols farmakokinetik.

Hos patienter med en första episod av schizofreni kan ett terapeutiskt svar uppnås vid koncentrationer så låga som 0,6 till 3,2 ng/ml enligt beräkning baserat på mätningar av D<sub>2</sub>-receptorbindning där det antas att en receptorbindningsgrad på 60 till 80 % är mest lämplig för att få terapeutisk effekt och begränsa extrapyramidala symtom. I genomsnitt uppnås koncentrationer inom detta intervall med doser på 1 till 4 mg dagligen.

På grund av den höga interindividuelle variabiliteten i farmakokinetiken av haloperidol och förhållandet mellan koncentration och effekt, rekommenderas att den individuella haloperidoldosen justeras baserat på patientens svar där det tas hänsyn till data som indikerar en tidsfördröjning på 5 dagar för att uppnå hälften av maximal terapeutisk effekt. Mätning av haloperidols blodkoncentrationer kan övervägas i enskilda fall.

#### Kardiovaskulära effekter

Risken för QT-förlängning ökar med ökande doser och plasmakoncentrationer av haloperidol.

#### Extrapyramidala symtom

Extrapyramidala symtom kan uppstå inom det terapeutiska intervallet även om det oftare förekommer med doser som ger högre än terapeutiska koncentrationer.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte på några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av toxicitet vid upprepad dosering och gentoxicitet. Hos gnagare uppvisade administrering av haloperidol en minskad fertilitet, begränsad teratogenicitet såväl som embryotoxiska effekter.

I en karcinogenicitetsstudie av haloperidol observerades dosberoende ökning av adenom i hypofyskörteln samt karcinom i bröstkörteln hos honråttor. Dessa tumörer kan vara orsakade av förlängd dopamin-D2-antagonism och hyperprolaktinemi. Det är okänt vilken relevans dessa tumörfynd hos gnagare har vad gäller risker för människa.

Haloperidol har visats blockera hjärtats hERG-kanaler i flera publicerade *in vitro*-studier. I ett antal *in vivo*-studier på vissa djurmodeller har intravenös administrering av haloperidol visats orsaka betydande QT-förlängning vid doser på omkring 0,3 mg/kg, resulterande i plasmanivåer med ett  $C_{max}$  som var minst 7 till 14 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationsnivån på 1 till 10 ng/ml som var effektiv hos de flesta av patienterna i kliniska studier. Dessa intravenösa doser, som gav QT-förlängning, gav inte upphov till arytmier. I några djurstudier gav högre intravenösa doser av haloperidol på 1 mg/kg eller mer en QT-förlängning och/eller ventrikulära arytmier vid plasmanivåer med ett  $C_{max}$  som var minst 38 till 137 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationsnivån som var effektiv hos de flesta av patienterna i kliniska studier.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 mg tabletter:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Sackaros

Talk

Hydrerad bomullsfröolja.

10 mg tabletter:

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)

Majsstärkelse

Kalciumstearat

Kinolingult (E104).

Oral lösning:

Metylparahydroxibensoat (E218)

Mjölksyra

Renat vatten.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Tabletter:

Ej relevant.

Oral lösning:

Serenase oral lösning kan blandas med vatten för att underlätta dosadministrering, men får inte blandas med någon annan vätska (se avsnitt 4.2).

### **6.3 Hållbarhet**

Tabletter:  
3 år.

Oral lösning:  
3 år.

Efter första öppnandet: 3 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Tabletter:  
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Oral lösning:  
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

1 mg tabletter:  
Blisterförpackningar av PVC/aluminium.  
Burkar av polypropen.

Blisterförpackningar som innehåller 100 tabletter.

10 mg tabletter:  
Blisterförpackningar av PVC/aluminium.  
Burkar av polypropen.

Blisterförpackningar eller burkar som innehåller 100 tabletter.

Oral lösning, flaska med oral doseringsspruta:  
100 ml bärnstensfärgad glasflaska, med en barnskyddande, manipulerings säker förslutning av LDPE, och med en 2,5 ml oral doseringsspruta av LDPE som är kalibrerad i milliliter och/eller milligram.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Janssen-Cilag Oy  
PB 15  
02621 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Serenase 1 mg tablett: 710  
Serenase 10 mg tablett: 7601  
Serenase oral lösning: 711

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

### Serenase 1 mg tablett:

Datum för första godkännandet: 09.12.1964

Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

### Serenase 10 mg tablett:

Datum för första godkännandet: 05.07.1978

Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

### Serenase 2 mg/ml oral lösning:

Datum för första godkännandet: 09.12.1964

Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.11.2021