

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Serenase 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 5 mg haloperidol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning, fri från synliga främmande partiklar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Serenase injektionsvätska, lösning, är avsett för vuxna för:

- Snabb kontroll av svår, akut psykomotorisk agitation i samband med maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I eller psykos när peroral behandling inte är lämplig.
- Akut behandling av konfusion när icke-farmakologisk behandling har prövats men inte varit tillräcklig.
- Behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras, och när peroral behandling inte är lämplig.
- Profylaktisk behandling till patienter med måttlig till hög risk för postoperativt illamående och kräkningar, i mono-eller kombinationsbehandling, när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.
- Kombinationsbehandling vid postoperativt illamående och kräkningar när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

#### Vuxna

En låg startdos rekommenderas vilken ska justeras enligt patientens svar för att kunna fastställa lägsta möjliga effektiva dos (se avsnitt 5.2).

Dosrekommendationerna för Serenase injektionsvätska, lösning redovisas i tabell 1.

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

<p><b>Snabb kontroll av svår, akut psykomotorisk agitation i samband med maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I eller psykos när peroral behandling inte är lämplig</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 mg intramuskulärt.</li><li>• Kan upprepas varje timme tills tillräcklig symtomkontroll har uppnåtts.</li><li>• Hos en majoritet av patienterna är doser på upp till 15 mg/dag tillräckliga. Den maximala dosen är 20 mg/dag.</li><li>• Fortsatt behandling med Serenase bör utvärderas tidigt under behandlingen (se avsnitt 4.4). Behandlingen med Serenase injektionsvätska, lösning, ska sättas ut så fort det är kliniskt indicerat. Vid behov av ytterligare behandling bör oralt haloperidol påbörjas med en dosomvandling av 1:1 följt av dosjustering enligt kliniskt svar.</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 intramuskulärt.</li><li>• Behandlingen bör påbörjas med lägsta möjliga dos och dosen bör justeras i steg om 2- till 4-timmarsintervall om agitation kvarstår med upp till maximalt 10 mg/dag.</li></ul>
<p><b>Behandling av lindrig till måttlig chorea vid Huntingtons sjukdom när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras, och när peroral behandling inte är lämplig</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 till 5 mg intramuskulärt.</li><li>• Kan upprepas varje timme tills tillräcklig symtomkontroll har uppnåtts eller upp till maximalt 10 mg/dag.</li></ul>
<p><b>Profylaktisk behandling till patienter med måttlig till hög risk för postoperativt illamående och kräkningar, i mono- eller kombinationsbehandling, när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 till 2 mg intramuskulärt, vid induktion eller 30 minuter före anestesiens slut.</li></ul>
<p><b>Kombinationsbehandling vid postoperativt illamående och kräkningar när andra läkemedel inte visar tillräcklig effekt eller inte tolereras</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 till 2 mg intramuskulärt.</li></ul>

#### Utsättning av behandling

Gradvis utsättning av haloperidol rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Rekommenderad startdos hos äldre patienter är halva den lägsta vuxendosen.

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

Den maximala dosen är 5 mg/dag.

Doser över 5 mg/dag 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 ytterligare doser administrerade och justerade enligt patientens svar (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Det har inte undersökts om nedsatt leverfunktion påverkar haloperidols farmakokinetik. Eftersom haloperidol i stor utsträckning metaboliseras i levern, rekommenderas en halvering av startdosen. Ytterligare doser kan administreras och justeras enligt patientens svar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Serenase injektionsvätska, lösning, hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Serenase injektionsvätska, lösning, rekommenderas endast för intramuskulär användning (se avsnitt 4.4). Anvisningar om hantering av Serenase injektionsvätska, lösning finns i avsnitt 6.6.

## **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 sjuutton 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.

Serenase injektionsvätska, lösning är inte indicerat för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

### 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.

Serenase injektionsvätska, lösning rekommenderas endast för intramuskulär administrering. Om det administreras intravenöst, ska kontinuerlig EKG-övervakning av förlängning av QT-intervallet och ventrikulära arytmier utföras.

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-metaboliserares).

EKG rekommenderas före intramuskulär dosering. Vid behandlingen ska behovet av fortsatt EKG-monitorering för QT-förlängning och ventrikulära arytmier utvärderas hos alla patienter, men kontinuerlig EKG-övervakning rekommenderas vid upprepade intramuskulära doser. EKG-övervakning av patienterna rekommenderas i upp till 6 timmar efter administrering av Serenase injektionsvätska, lösning, som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Under behandlingen 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, akatysi, akut dystoni). Haloperidol har satts i samband med akatysi 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 halva startdosen 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 eutyreoidism.

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 sätts i samband med den bakomliggande sjukdomen, återkomma först efter flera veckor eller månader.

Det har inkommit mycket sällsynta rapporter på akuta utsättningsymtom ( 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.

## **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 elektrolyttrubbning (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 metabolismen 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 neuroleptikasyndrom, 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 antikoagulantian 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 utsättningssymtom 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 2 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 2: 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 (SIADH)
<b>Metabolism och nutrition</b>					Hypoglykemi
<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 muskel- spänning 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, bröstkorg 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

Organsystem- klass	Biverkning				
	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag	Fotosensitivitet Urtikaria Pruritus Hyperhidros		Angioödem Exfoliativ dermatit Leukocytoklastisk vaskulit
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Torticollis Muskelrigiditet Muskelspasmer Muskulo- skeletal stelhet	Trismus Muskelryckningar	Rhabdomyolys
<b>Njuror och urinvägar</b>		Urinretention			
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>					Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktions- organ och bröstkörtel</b>		Erektill dysfunktion	Amenorré Galaktorré Dysmenorré Bröstsmärtor Obehag i brösten	Menorragi Menstruations- rubbning 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 sedering. 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. 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. Dessutom förklaras effekten på illamående och kräkningar av den antidopaminerga effekten på kemoreceptor-triggerzonen i area postrema.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter intramuskulär administrering absorberas haloperidol fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer av haloperidol nås inom 20 till 40 minuter.

### 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. Hämning eller induktion av CYP3A4 eller hämning av CYP2D6 kan påverka metabolismen. En minskad enzymaktivitet av CYP2D6 kan leda till ökade koncentrationer av haloperidol.

### Eliminering

Halveringstiden för haloperidol är i genomsnitt 21 timmar (varierande mellan 13 till 36 timmar) efter intramuskulär 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 interindividuella 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 tillbaka 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 halva startdosen och försiktighet för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### 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, är det rekommenderat att justera den individuella haloperidoldosen 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 öknings 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

Mjölksyra, vatten för injektionsvätskor.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

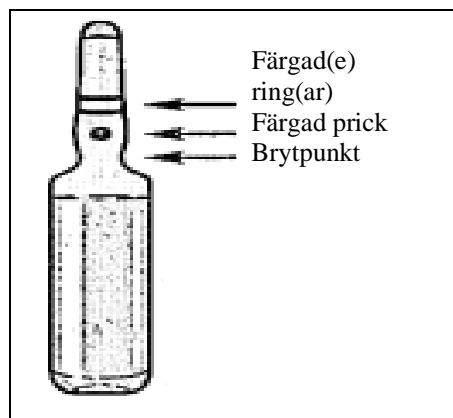
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

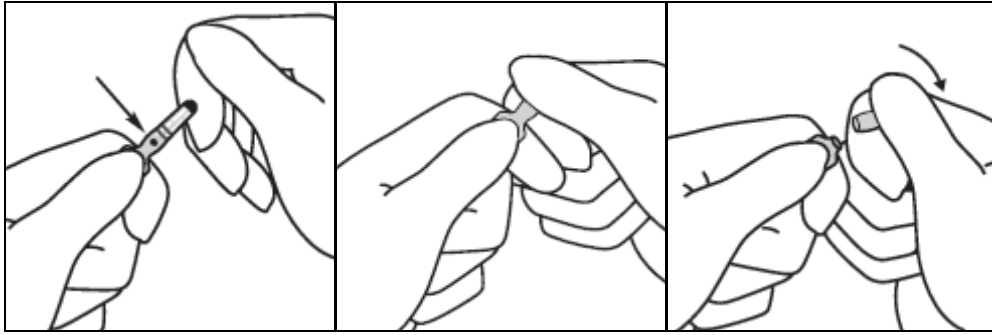
### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning i en bärnstensfärgad glasampull.  
Förpackningar med 5 x 1 ampuller.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Innan ampullen används, rulla den snabbt mellan båda handflatorna för att värma upp produkten.
- Håll ampullen mellan tummen och pekfingeret så att ampullens ände är fri.
- Håll ampullens ände med den andra handen genom att sätta pekfingeret mot ampullens hals, och tummen på den färgade pricken parallellt med de färgade identifieringsringarna.
- Håll kvar tummen på pricken, bryt tvärt av ampullens ände samtidigt som du håller den andra delen av ampullen stadigt i din hand.





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**

712

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

Datum för första godkännandet: 09.12.1964  
Datum för den senaste förnyelsen: 10.07.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.11.2021