

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Haldol 5 mg/ml injeksjonsvæske oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 5 mg haloperidol.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning uten synlige fremmedpartikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Haldol injeksjonsvæske oppløsning er indisert til voksne for:

- Rask kontroll av alvorlig, akutt psykomotorisk agitasjon forbundet med psykotisk sykdom eller maniske episoder ved bipolar lidelse type 1, når peroral behandling ikke er hensiktsmessig.
- Akutt behandling av delirium når ikke-farmakologisk behandling er mislykket.
- Behandling av mild til moderat korea ved Huntingtons sykdom, når andre legemidler ikke har hatt effekt eller ikke blitt tolerert, og peroral behandling ikke er hensiktsmessig.
- Mono- eller kombinasjonsprofylakse hos pasienter med moderat til høy risiko for postoperativ kvalme og oppkast, når andre legemidler ikke har hatt effekt eller ikke blir tolerert.
- Kombinasjonsbehandling av postoperativ kvalme og oppkast når andre legemidler ikke har hatt effekt eller ikke blir tolerert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

En lav startdose anbefales, dosen skal deretter justeres i henhold til pasientens respons for å bestemme laveste effektive dose (se pkt. 5.2).

Doseanbefalinger for Haldol injeksjonsvæske, oppløsning er gitt i tabell 1.

Tabell 1: Doseanbefalinger for haloperidol til voksne som er 18 år og eldre

<p>Rask kontroll av alvorlig, akutt psykomotorisk agitasjon forbundet med psykotisk sykdom eller maniske episoder ved bipolar lidelse type 1, når peroral behandling ikke er hensiktsmessig.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg intramuskulært. • Kan gjentas hver time inntil tilstrekkelig kontroll av symptomene er oppnådd. • Hos de fleste pasienter, vil doser på opptil 15 mg daglig være tilstrekkelig. Maksimal dose er 20 mg daglig. • Behovet for å fortsette behandling med Haldol bør vurderes tidlig i behandlingsforløpet (se pkt. 4.4). Behandling med Haldol injeksjonsvæske oppløsning skal seponeres så snart det er klinisk indisert, og dersom ytterligere behandling er nødvendig bør peroral haloperidol igangsettes med en konverteringsrate for dosen på 1:1, etterfulgt av dosejustering i henhold til klinisk respons.
<p>Akutt behandling av delirium, når ikke-farmakologisk behandling er mislykket</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-10 mg intramuskulært. • Behandling bør igangsettes med lavest mulig dose, og dosen bør justeres gradvis med 2-4 timers intervaller dersom agitasjonen fortsetter, opp til maksimal dose på 10 mg daglig.
<p>Behandling av mild til moderat korea ved Huntingtons sykdom, når andre legemidler ikke har effekt eller ikke blir tolerert, og peroral behandling ikke er hensiktsmessig</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-5 mg intramuskulært. • Kan gjentas hver time inntil tilstrekkelig kontroll av symptomene er oppnådd eller opp til maksimalt 10 mg daglig.
<p>Mono- eller kombinasjonsprofylakse hos pasienter med moderat til høy risiko for postoperativ kvalme og oppkast, når andre legemidler ikke har effekt eller ikke blir tolerert</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 mg intramuskulært, ved induksjon eller 30 minutter før anestesen avsluttes.
<p>Kombinasjonsbehandling av postoperativ kvalme og oppkast når andre legemidler ikke har effekt eller ikke blir tolerert</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-2 mg intramuskulært.

Seponering av behandlingen

Gradvis seponering av haloperidol anbefales (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Anbefalt startdose med haloperidol hos eldre er halvparten av den laveste voksendosen.

Ytterligere doser justeres i henhold til pasientens respons. Forsiktig og gradvis opptitrering av dosen anbefales hos eldre pasienter.

Maksimal dose er 5 mg daglig.

Doser over 5 mg daglig bør kun vurderes hos pasienter som har tålt høyere doser, og etter ny vurdering av pasientens individuelle nytte-risikoprofil.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til haloperidol er ikke undersøkt. Dosejustering er ikke anbefalt, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan imidlertid trenge en lavere startdose, og ytterligere doser justert i henhold til pasientens respons (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til haloperidol er ikke undersøkt. Siden haloperidol har omfattende levermetabolisme, anbefales halvering av startdosen. Ytterligere doser administreres og justeres i henhold til pasientens respons (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Haldol injeksjonsvæske, oppløsning hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Haldol injeksjonsvæske, oppløsning er kun beregnet til intramuskulær bruk (se pkt. 4.4). For instruksjoner vedrørende håndtering av Haldol injeksjonsvæske, oppløsning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Komatøs tilstand.
- Hemming av sentralnervesystemet (CNS).
- Parkinsons sykdom.
- Demens med Lewy-legemer.
- Progressiv supranukleær parese.
- Kjent forlengelse av QTc-intervall eller medfødt langt QT-syndrom.
- Nylig akutt hjerteinfarkt.
- Ukompensert hjertesvikt.
- Ventrikulære arytmier eller torsades de pointes i anamnesen.
- Ukorrigert hypokalemi.
- Samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Økt mortalitet hos eldre pasienter med demens

Sjeldne tilfeller av plutselige dødsfall er rapportert hos psykiatriske pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert haloperidol (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose som behandles med antipsykotika har en økt risiko for død. Analyser av 17 placebokontrollerte studier (modal varighet på 10 uker), hovedsakelig hos pasienter som bruker atypiske antipsykotika, avdekket en risiko for død hos behandlede pasienter på 1,6-1,7 ganger risikoen for død hos placebobehandlede pasienter. I løpet av en typisk 10 ukers kontrollert studie, var dødsraten hos pasienter behandlet med antipsykotika ca. 4,5 %, sammenlignet med ca. 2,6 % i placebogruppen. Selv om dødsårsakene varierte, så de fleste dødsfallene ut til å ha enten kardiovaskulær (f.eks. hjertesvikt, plutselig død) eller infeksøs (f.eks. lungebetennelse) årsak. Observasjonsstudier tyder på at behandling av eldre pasienter med haloperidol også er forbundet med økt dødelighet. Denne sammenhengen kan være sterkere for haloperidol enn for atypiske antipsykotika, er mest uttalt de første

30 dagene etter behandlingsstart, og varer i minst 6 måneder. I hvilken grad denne sammenhengen kan tilskrives legemidlet, i motsetning til å være påvirket av pasientfaktorer, har ennå ikke blitt klarlagt.

Haldol injeksjonsvæske, oppløsning er ikke indisert til behandling av demensrelaterte adferdsforstyrrelser.

Kardiovaskulære effekter

QTc-forlengelse og/eller ventrikulære arytmier, i tillegg til plutselig død, er rapportert med haloperidol (se pkt. 4.3 og 4.8). Risikoen for slike hendelser ser ut til å øke med høye doser, høye plasmakonsentrasjoner, hos predisponerte pasienter eller ved parenteral bruk, spesielt intravenøs administrering.

Haldol injeksjonsvæske, oppløsning er anbefalt til kun intramuskulær administrering. Dersom det derimot gis intravenøst, er kontinuerlig EKG-overvåking med hensyn på forlenget QTc-intervall og ventrikulære arytmier pålagt.

Forsiktighet anbefales hos pasienter med bradykardi, hjerte-karsykdom, familieanamnese med QTc-forlengelse eller tidligere høy alkoholeksponering. Forsiktighet er også nødvendig hos pasienter med potensielt høye plasmakonsentrasjoner (se pkt. 4.4, Langsom CYP2D6-metabolisme).

Før oppstart av behandlingen (ved baseline) bør det foretas EKG. Under behandling må behovet for EKG-overvåking med hensyn til forlengelse av QTc-intervall og ventrikulære arytmier vurderes hos alle pasienter, men kontinuerlig EKG-overvåking anbefales ved gjentatte intramuskulære doser. EKG-overvåking anbefales i opptil 6 timer etter administrering av Haldol injeksjonsvæske, oppløsning som profylakse eller behandling av postoperativ kvalme og oppkast.

Det anbefales å redusere dosen under behandling dersom QTc forlenges, men haloperidol skal seponeres dersom QTc er > 500 ms.

Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi og hypomagnesemi øker risikoen for ventrikulære arytmier og må korrigeres før behandlingen med haloperidol startes. Det anbefales derfor baseline og periodisk overvåking av elektrolytter.

Takykardi og hypotensjon (inkludert ortostatisk hypotensjon) er også rapportert (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales når haloperidol administreres til pasienter med manifestert hypotensjon eller ortostatisk hypotensjon.

Cerebrovaskulære hendelser

I randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier hos demenspopulasjonen, var det en ca. tre ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger for noen atypiske antipsykotika. Observasjonsstudier som sammenlignet hyppigheten av hjerneslag hos eldre pasienter eksponert for antipsykotika med hyppigheten av hjerneslag hos dem som ikke ble eksponert for slike legemidler, fant økt hyppighet av hjerneslag blant eksponerte pasienter. Denne økningen kan være høyere for alle butyrofenoner, inkludert haloperidol. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre pasientpopulasjoner. Haldol må brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for hjerneslag.

Malignt nevroleptikasyndrom

Haloperidol har vært forbundet med malignt nevroleptikasyndrom; en sjelden idiosynkratisk respons som kjennetegnes ved hypertermi, generalisert muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og økte kreatininfosfokinasenivåer i serum. Hypertermi er ofte et tidlig tegn på dette syndromet. Antipsykotisk behandling må avsluttes umiddelbart og egnet støttebehandling og grundig overvåking må igangsettes.

Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi kan oppstå hos noen pasienter som får langtidsbehandling eller etter seponering av legemidlet. Syndromet kjennetegnes hovedsakelig av rytmiske ufrivillige bevegelser av tunge, ansikt, munn eller kjeve. Manifestasjonene kan være permanente hos noen pasienter. Syndromet kan maskeres når behandlingen gjenopptas, når dosen økes eller ved bytte til et annet antipsykotikum. Ved tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, skal seponering av alle antipsykotika, inkludert Haldol, vurderes.

Ekstrapyramidale symptomer

Ekstrapyramidale symptomer kan forekomme (f.eks. tremor, stivhet, økt spyttsekresjon, bradykinesi, akatisi, akutt dystoni). Bruken av haloperidol har vært forbundet med utvikling av akatisi, kjennetegnet ved en subjektiv ubehagelig eller plagsom rastløshet og behov for å bevege seg, ofte ledsaget av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette oppstår vanligvis i løpet av de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomene, kan doseøkning være skadelig.

Akutt dystoni kan oppstå de første behandlingsdagene med Haldol, men senere forekomst samt forekomst etter doseøkninger er rapportert. Dystoniske symptomer kan omfatte, men er ikke begrenset til, torticollis, ansiktsgrimaser, trismus, utstikkende tunge og unormale øyebevegelser, inkludert okulogyrisk krise. Menn og yngre aldersgrupper har høyere risiko for å få slike reaksjoner. Akutt dystoni kan kreve seponering av legemidlet.

Antikolinerge antiparkinsonmidler kan forskrives ved behov for å kontrollere ekstrapyramidale symptomer, men det anbefales ikke at disse forskrives rutinemessig som forebyggende behandling. Hvis samtidig antiparkinsonbehandling er nødvendig, kan det være nødvendig å fortsette denne behandlingen etter seponering av Haldol dersom utskillelsen er raskere enn for haloperidol. Dette for å unngå utvikling eller forverring av ekstrapyramidale symptomer. Muligheten for økt intraokulært trykk må tas i betraktning når antikolinerge legemidler, inkludert antiparkinsonmidler, administreres samtidig med Haldol.

Anfall/kramper

Det er rapportert at haloperidol kan utløse anfall. Forsiktighet anbefales hos pasienter med epilepsi og hvor det foreligger forhold som predisponerer for anfall (f.eks. når alkoholinntaket opphører og ved hjerneskade).

Lever/galle

Ettersom haloperidol metaboliseres i leveren, anbefales dosejustering og forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Isolerte tilfeller av unormal leverfunksjon eller hepatitt, som oftest kolestatisk, er rapportert (se pkt. 4.8).

Endokrinologi

Tyrosin kan fremme haloperidoltoksisitet. Antipsykotisk behandling hos pasienter med hypertyroidisme skal utføres med forsiktighet og skal alltid følges av behandling for å oppnå eutyroid tilstand.

Hormonelle effekter av antipsykotika inkluderer hyperprolaktinemi, som kan forårsake galaktoré, gynekomasti og oligo- eller amenoré (se pkt. 4.8). Vevskulturstudier indikerer at cellevekst i humane brysttumorer kan stimuleres av prolaktin. Selv om det ikke er vist noen klar sammenheng mellom administrering av antipsykotika og brystkreft hos mennesker i kliniske og epidemiologiske studier, anbefales forsiktighet hos pasienter med relevant medisinsk historie. Haldol skal brukes med forsiktighet

hos pasienter med eksisterende hyperprolaktinemi og hos pasienter med mulige prolaktinavhengige tumorer (se pkt. 5.3).

Hypoglykemi og syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon er rapportert for haloperidol (se pkt. 4.8.).

Venøs tromboembolisme

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotika. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med Haldol og forebyggende tiltak iverksettes.

Behandlingsrespons og seponering

Ved schizofreni kan responsen på antipsykotisk behandling være forsinket.

Dersom antipsykotika seponeres, kan symptomer forbundet med underliggende sykdom være maskert i flere uker eller måneder.

Akutt seponeringssyndrom (inkludert kvalme, oppkast og insomni) er rapportert i svært sjeldne tilfeller etter brå seponering av høye doser antipsykotika. Gradvis nedtrapping av dosen anbefales som et sikkerhetstiltak.

Pasienter med depresjon

Det anbefales at Haldol ikke brukes alene hos pasienter der depresjon er dominerende. Haldol kan kombineres med antidepressiver for å behandle tilfeller med samtidig depresjon og psykose (se pkt. 4.5).

Overgang fra mani til depresjon

Ved behandling av maniske episoder ved bipolar lidelse foreligger det en risiko for overgang fra mani til depresjon hos pasienter. Det er viktig å overvåke pasienter med hensyn til overgang til en depressiv episode og påfølgende risiko som selvmordsrelatert atferd, for å kunne gripe inn dersom slik overgang oppstår.

Langsom CYP2D6-metabolisme

Haldol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent langsom metabolisme av cytokrom P450 (CYP) 2D6 og samtidig administrering av en CYP3A4-hemmer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

Kardiovaskulære effekter

Haldol er kontraindisert i kombinasjon med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet (se pkt. 4.3). Eksempler på dette omfatter:

- Antiarytmika klasse IA (f.eks. disopyramid, kinidin).
- Antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, dofetilid, dronedaron, ibutilid, sotalol).
- Enkelte antidepressiva (f.eks. citalopram, escitalopram).
- Enkelte antibiotika (f.eks. azitromycin, klaritromycin, erytromycin, levofloksacin, moksifloksacin, telitromycin).
- Andre antipsykotika (f.eks. fenotiazinderivater, sertindol, pimoqid, ziprasidon).

- Enkelte soppmidler (f.eks. pentamidin).
- Enkelte antimalariamidler (f.eks. halofantrin).
- Enkelte gastrointestinale legemidler (f.eks. dolasetron).
- Enkelte legemidler som brukes ved kreft (f.eks. toremifen, vandetanib).
- Enkelte andre legemidler (f.eks. bepridil, metadon).

Denne listen er ikke fullstendig.

Forsiktighet anbefales når Haldol brukes i kombinasjon med legemidler som er kjent for å forårsake elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av haloperidol

Haloperidol metaboliseres via flere mekanismer (se pkt. 5.2). Hovedmekanismene er glukuronidering og ketonreduksjon. Cytokrom P450-enzymssystemet er også involvert, spesielt CYP3A4, og i mindre grad CYP2D6. Dersom disse mekanismene hemmes av andre legemidler eller ved en reduksjon i CYP2D6 enzymaktivitet, kan haloperidolkonsentrasjonen øke. Effekten av CYP3A4 hemming og redusert CYP2D6 enzymaktivitet kan være additiv (se pkt. 5.2). Basert på begrenset og noen ganger motstridende informasjon, kan den potensielle økningen i plasmakonsentrasjonen av haloperidol når en CYP3A4 og/eller CYP2D6 hemmer gis samtidig, variere mellom 20-40 %, selv om det i enkelte tilfeller er rapportert økninger på opptil 100 %. Eksempler på legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av haloperidol (basert på klinisk erfaring eller interaksjonsmekanismer) inkluderer:

- CYP3A4-hemmere – alprazolam, fluvoksamin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, sakinavir, verapamil, vorikonazol.
- CYP2D6-hemmere – bupropion, klorpromazin, duloksetin, paroksetin, prometazin, sertralin, venlafaksin.
- Kombinasjon av CYP3A4- og CYP2D6-hemmere: fluoksetin, ritonavir.
- Ukjent mekanisme – buspiron.

Denne listen er ikke fullstendig.

Økt plasmakonsentrasjon av haloperidol kan medføre en økt risiko for bivirkninger, inkludert forlenget QTc-intervall (se pkt. 4.4). Økning i QTc er observert når haloperidol har blitt gitt i kombinasjon med legemidler som hemmer metabolismen, som ketokonazol (400 mg/dag) og paroksetin (20 mg/dag).

Det anbefales at pasienter som bruker haloperidol samtidig med slike legemidler overvåkes for tegn eller symptomer på økt eller forlenget farmakologisk effekt av haloperidol og reduksjon av dosen med Haldol kan være nødvendig.

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av haloperidol

Samtidig administrering av haloperidol med potente enzymindusere av CYP3A4 kan gradvis redusere plasmakonsentrasjonen av haloperidol i en slik grad at effekten kan reduseres. Eksempler er:

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

Denne listen er ikke fullstendig.

Enzyminduksjon kan observeres etter noe få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon ses vanligvis etter ca. 2 uker og kan vedvare i like lang tid etter seponering av legemidlet. Under kombinasjonsbehandling med legemidler som induserer CYP3A4, anbefales det at pasientene

overvåkes og at dosen med Haldol økes ved behov. Etter seponering av CYP3A4-induseren, kan konsentrasjonen av haloperidol gradvis øke, og det kan derfor være nødvendig å redusere dosen med Haldol.

Natriumvalproat er kjent for å hemme glukuronidering, men påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av haloperidol.

Effekt av haloperidol på andre legemidler

Haloperidol kan øke CNS-depresjon som skyldes alkohol eller CNS-hemmende legemidler, inkludert hypnotika, sedativa eller sterke analgetika. I kombinasjon med metyldopa er en forsterket CNS-effekt også rapportert.

Haloperidol kan motvirke effekten av adrenalin og andre sympatomimetiske stoffer (f.eks. sentralstimulerende midler som amfetaminer), og reversere den blodtrykksenkende effekten av alfablokkere som guanetidin.

Haloperidol kan motvirke effekten av levodopa og andre dopaminagonister.

Haloperidol er en hemmer av CYP2D6. Haloperidol hemmer metabolismen av trisykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, desipramin), og øker derved plasmakonsentrasjon av disse legemidlene.

Andre former for interaksjon

I sjeldne tilfeller ble følgende symptomer rapportert ved samtidig bruk av litium og haloperidol: encefalopati, ekstrapyramidale symptomer, tardiv dyskinesi, malignt nevroleptikasyndrom, akutt hjernesyndrom og koma. De fleste av disse symptomene var reversible. Det er fortsatt uklart om dette representerer en adskilt klinisk tilstand.

Hos pasienter som behandles samtidig med litium og Haldol anbefales det likevel at behandlingen avbrytes umiddelbart hvis slike symptomer oppstår.

Motvirket effekt av antikoagulanten fenindion er rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data fra gravide kvinner (flere enn 400 graviditetsutfall) indikerer ingen misdannelser eller foster/neonatal toksisitet av haloperidol. Det er imidlertid rapportert isolerte tilfeller av medfødte defekter etter føtal eksponering for haloperidol, hovedsakelig ved kombinasjon med andre legemidler. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel, er det anbefalt å unngå bruk av Haldol under graviditet.

Nyfødte spedbarn eksponert for antipsykotika (inkludert haloperidol) i tredje trimester av graviditeten har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller seponeringssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Uro, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirasjonsbesvær eller spisevansker er rapportert. Som følge av dette er det anbefalt at nyfødte spedbarn overvåkes nøye.

Amming

Haloperidol skilles ut i morsmelk hos mennesker. Små mengder haloperidol er påvist i plasma og urin hos nyfødte ammet av mødre som ble behandlet med haloperidol. Det finnes ikke tilstrekkelig

informasjon om effektene av haloperidol hos nyfødte som ammes. Det må avgjøres om ammingen eller behandlingen med Haldol skal avsluttes tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Haloperidol øker prolaktinnivået. Hyperprolaktinemi kan undertrykke GnRH fra hypotalamus, noe som resulterer i redusert sekresjon av gonadotropin fra hypofysen. Dette kan hemme den reproduktive funksjonen ved reduksjon av gonadal steroidogenese hos både kvinnelige og mannlige pasienter (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Haldol har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noe grad av sedasjon eller påvirket reaksjonsevne kan forekomme, spesielt ved høyere doser og ved starten av behandlingen. Dette kan forsterkes av alkohol. Pasienter bør advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner inntil den individuelle reaksjonen på behandlingen er kjent.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av Haldol ble vurdert hos 284 haloperidolbehandlede pasienter som deltok i tre placebokontrollerte kliniske studier og hos 1295 haloperidolbehandlede pasienter som deltok i 16 dobbeltblinde kliniske studier med aktiv kontroll.

Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene var de vanligst rapporterte bivirkningene: Ekstrapyramidale forstyrrelser (34 %), insomni (19 %), agitasjon (15 %), hyperkinesi (13 %), hodepine (12 %), psykotiske sykdommer (9 %), depresjon (8 %), vektøkning (8 %), tremor (8 %), hypertoni (7 %), ortostatisk hypotensjon (7 %), dystoni (6 %) og somnolens (5 %).

I tillegg ble sikkerheten av haloperidoldekanoat vurdert hos 410 pasienter som deltok i tre sammenlignende studier (én sammenlignet haloperidoldekanoat med flufenazin og to sammenlignet dekanoatformuleringen med oral formulering av haloperidol), ni åpne studier og én dose-respons studie.

Tabell 2 angir bivirkningene som følgende:

- Rapportert i kliniske studier med haloperidol.
- Rapportert i kliniske studier med haloperidoldekanoat og relatert til den aktive delen.
- Etter markedsføring av haloperidol og haloperidoldekanoat.

Bivirkningsfrekvensene er basert på (eller estimert ut ifra) kliniske studier eller epidemiologiske studier med haloperidol, og er klassifisert ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige	≥1/10
Vanlige	≥1/100 til <1/10
Mindre vanlige	≥1/1000 til <1/100
Sjeldne	≥1/10 000 til <1/1000
Svært sjeldne	<1/10 000
Ikke kjent	kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Bivirkningene er angitt i henhold til organklassesystem og er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 2: Bivirkninger

Organklasse-system	Bivirkninger				
	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni		Pancytopeni Agranulocytose Trombocytopeni Nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hyper-sensitivitet		Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer				Hyperprolaktinemi	Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer					Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Agitasjon Insomni	Psykotisk sykdom Depresjon	Forvirrings-tilstand Tap av libido Nedsatt libido Rastløshet		
Nevrologiske sykdommer	Ekstra-pyramidale forstyrrelser Hyperkinesi Hodepine	Tardiv dyskinesi Akatisi Bradykinesi Dyskinesi Dystoni Hypokinesi Hypertoni Svimmelhet Somnolens Tremor	Kramper Parkinsonisme Sedasjon Ufrivillige muskel-kontraksjoner	Malignt nevroleptika-syndrom Motorisk dysfunksjon Nystagmus	Akinesi Tannhjulsrigiditet Uttrykksløst ansikt
Øyesykdommer		Okulogyrisk krise Syns-forstyrrelse	Tåkesyn		
Hjerte-sykdommer			Takykardi		Ventrikulær fibrillasjon Torsade de pointes Ventrikulær takykardi Ekstrasystoler
Karsykdommer		Hypotensjon Ortostatisk hypotensjon			
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum			Dyspné	Bronkospasme	Laryngealt ødem Laryngospasme

Organklasse-system	Bivirkninger				
	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast Kvalme Forstoppelse Munntørrehet Økt spyttsekresjon			
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal leverfunksjons test	Hepatitt Gulsott		Akutt leversvikt Kolestase
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett	Fotosensitivitets reaksjon Urtikaria Pruritus Hyperhidrose		Angioødem Eksfoliativ dermatitt Leukocytoklastisk vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Torticollis Muskelstivhet Muskelspasmer Stivhet i muskler/skjelett	Trismus Muskelrykninger	Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon			
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Legemiddel-seponerings-syndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer		Eretil dysfunksjon	Amenoré Galaktoré Dysmenoré Smerter i brystene Ubehag i brystene	Menoragi Menstruasjons-forstyrrelser Seksuell dysfunksjon	Priapisme Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Hypertermi Ødem Ganglags-forstyrrelser		Plutselig død Ansiktsødem Hypotermi
Undersøkelser		Vektøkning Vektreduksjon		QT-forlengelse (vist ved EKG)	

QT-forlengelse (sett ved EKG), ventrikulære arytmier (ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi), torsade de pointes og plutselig død er rapportert med haloperidol.

Klasseeffekter for antipsykotika

Hjertestans er rapportert med antipsykotika.

Tilfeller av venøs tromboembolisme, inkludert tilfeller av lungeembolisme og tilfeller av dyp venetrombose, er rapportert ved bruk av antipsykotika. Frekvens er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Overdosering med haloperidol vises som en forsterkning av de kjente farmakologiske effektene og bivirkningene. De mest fremtredende symptomene er alvorlige ekstrapyramidale reaksjoner, hypotensjon og sedasjon. En ekstrapyramidal reaksjon vises som muskelstivhet og generalisert eller lokal tremor. Hypertensjon i stedet for hypotensjon er også mulig.

I ekstreme tilfeller kan pasienten virke komatøs med respirasjonsdepresjon og hypotensjon som kan være alvorlig nok til å gi en sjokklignende tilstand. Risiko for ventrikulære arytmier, muligens forbundet med QTc-forlengelse, må vurderes.

Behandling

Spesifikt antidot finnes ikke. Behandlingen er støttende. Dialyse er ikke anbefalt som behandling av overdosering fordi den kun fjerner svært små mengder av haloperidol (se pkt. 5.2).

For komatøse pasienter, må frie luftveier etableres ved bruk av en orofaryngeal eller endotrakeal tube. Respirasjonsdepresjon kan kreve kunstig ventilering.

Det anbefales at EKG og vitale tegn overvåkes, og at overvåking fortsetter inntil EKG er normalisert. Behandling av alvorlige arytmier med passende antiarytmiske tiltak anbefales.

Hypotensjon og sirkulasjonssvikt kan motvirkes ved bruk av intravenøs væske, plasma eller konsentrert albumin og karkontraherende midler, som dopamin eller noradrenalin. Adrenalin må ikke brukes fordi det kan føre til alvorlig hypotensjon i nærvær av haloperidol.

I tilfeller med alvorlige ekstrapyramidale reaksjoner, anbefales parenteral administrering av antiparkinsonmidler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika, butyrofenonderivater, ATC-kode N05 A D01.

Virkningsmekanisme

Haloperidol er et antipsykotikum som tilhører butyrofenongruppen. Det er en potent sentral dopamin D2-reseptorantagonist, og har ved anbefalte doser lav alfa-1 antiadrenerg aktivitet og ingen antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet.

Farmakodynamiske effekter

Haloperidol undertrykker vrangforestillinger og hallusinasjoner som en direkte følge av blokkering av dopaminerg signalisering i det mesolimbiske systemet. Den sentrale dopaminblokkerende effekten

virker på basalgangliene (nigrostriatale fibre). Haloperidol gir effektiv psykomotorisk sedasjon, noe som forklarer den gunstige effekten på mani og andre agitasjonssyndromer.

Aktiviteten i basalgangliene er sannsynligvis bakenforliggende årsak til de ekstrapyramidale motoriske bivirkningene (dystoni, akatisi og parkinsonisme).

De antidopaminerge effektene av haloperidol på laktotrope celler i den fremre hypofysen forklarer hyperprolaktinemi på grunn av hemming av dopaminmediert tonisk hemming av prolaktinsekresjon. I tillegg kan den antidopaminerge effekten på kjemoreseptortriggersonen i area postrema forklare aktiviteten mot kvalme og oppkast.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær administrering blir haloperidol fullstendig absorbert. Maksimale plasmakonsentrasjoner av haloperidol oppnås innen 20-40 minutter.

Distribusjon

Gjennomsnittlig plasmaproteinbindingsgrad for haloperidol hos voksne er ca. 88-92 %. Det er stor variasjon mellom individer med hensyn til plasmaproteinbinding. Haloperidol distribueres raskt til forskjellige vev og organer, som det store distribusjonsvolumet (gjennomsnittlige verdier fra 8-21 liter/kg etter intravenøs dosering) tyder på. Haloperidol krysser blod-hjernebarrieren lett. Det krysser også placenta og utskilles i morsmelk.

Biotransformasjon

Haloperidol metaboliseres i stor grad i leveren. De viktigste metabolske mekanismene for haloperidol hos mennesker inkluderer glukuronidering, ketonreduksjon, oksidativ N-dealkylering og dannelsen av pyridiniummetabolitter. Metabolittene av haloperidol anses ikke å gi noe betydelig bidrag til aktiviteten, men reduksjonsveien står for ca. 23 % av biotransformasjonen, og tilbakedannelse av den reduserte metabolitten av haloperidol til haloperidol kan ikke utelukkes fullstendig. Cytokrom P450-enzymene CYP3A4 og CYP2D6 er involvert i metabolismen av haloperidol. Hemming eller indusering av CYP3A4, eller hemming av CYP2D6, kan påvirke metabolismen av haloperidol. En reduksjon i CYP2D6-enzymaktivitet kan føre til økt konsentrasjon av haloperidol.

Eliminasjon

Terminal halveringstid for haloperidol er i gjennomsnitt 21 timer (i området 13-36 timer) etter intramuskulær administrering. Tilsynelatende clearance av haloperidol etter ekstravaskulær administrering varierer mellom 0,9 og 1,5 liter/time/kg og reduseres hos personer med langsom CYP2D6-metabolisme. Redusert enzymaktivitet av CYP2D6 kan gi økt konsentrasjon av haloperidol. Variasjonen i clearance av haloperidol mellom individer (variasjonskoeffisient, %), ble estimert til å være 44 % i en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med schizofreni. Etter intravenøs administrering av haloperidol, ble 21 % av dosen utskilt i feces og 33 % i urinen. Mindre enn 3 % av dosen ble utskilt uforandret i urinen.

Linearitet/ikke linearitet

Forholdet mellom dose og nivå av haloperidol i plasma er tilnærmet lineært hos voksne.

Spesielle populasjoner

Eldre

Plasmakonsentrasjonen av haloperidol var høyere hos eldre pasienter enn hos yngre voksne som fikk samme dose. Resultater fra små kliniske studier antyder en lavere clearance og lengre halveringstid av haloperidol hos eldre pasienter. Resultatene er innenfor den observerte variasjonen i farmakokinetikken til haloperidol. Dosejustering anbefales hos eldre pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til haloperidol er ikke vurdert. Omtrent en tredjedel av en dose haloperidol utskilles i urin, hovedsakelig som metabolitter. Mindre enn 3 % av administrert haloperidol utskilles uforandret. Metabolitter av haloperidol anses ikke å gi noe betydelig bidrag til aktiviteten, selv om tilbakedannelse til haloperidol ikke kan utelukkes fullstendig for den reduserte metabolitten av haloperidol. Selv om nedsatt nyrefunksjon ikke forventes å påvirke eliminasjonen av haloperidol i klinisk relevant grad, bør det utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og spesielt de med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, på grunn av den lange halveringstiden til haloperidol og den reduserte metabolitten samt muligheten for akkumulering (se pkt. 4.2).

På grunn av det høye distribusjonsvolumet til haloperidol og dets høye proteinbinding, er det kun svært små mengder som fjernes ved dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til haloperidol er ikke vurdert. Nedsatt leverfunksjon kan imidlertid ha signifikante effekter på farmakokinetikken til haloperidol fordi haloperidol i stor grad metaboliseres i leveren. Halvering av startdosen og forsiktighet anbefales derfor hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Terapeutiske konsentrasjoner

Basert på publiserte data fra flere kliniske studier, oppnås terapeutisk respons hos de fleste pasienter med akutt eller kronisk schizofreni ved plasmakonsentrasjoner på 1-10 ng/ml. Det kan være nødvendig med høyere konsentrasjoner hos en undergruppe av pasienter som følge av stor variasjon mellom individer med hensyn til farmakokinetikken til haloperidol.

Hos pasienter som opplever første episode med schizofreni kan terapeutisk respons oppnås ved så lave konsentrasjoner som 0,6-3,2 ng/ml, estimert ut ifra målinger av D₂-reseptorbinding og den antagelse at en D₂-reseptorbindingsgrad på 60-80 % er hensiktsmessig for terapeutisk respons og begrensede ekstrapyramidale symptomer. Gjennomsnittlig vil konsentrasjoner i dette området nås ved doser på 1-4 mg daglig.

På grunn av stor variasjon mellom individer med hensyn til farmakokinetikken til haloperidol og mellom konsentrasjon og effekt, er det anbefalt å justere den individuelle dosen haloperidol basert på pasientens respons, tatt i betraktning data som tyder på en forsinkelsestid på 5 dager for å oppnå halvparten av maksimal terapeutisk respons. Måling av haloperidolkonsentrasjonen i blod kan vurderes i enkelte tilfeller.

Kardiovaskulære effekter

Risikoen for QTc forlengelse øker med haloperidoldosen og med plasmakonsentrasjonen av haloperidol.

Ekstrapyramidale symptomer

Ekstrapyramidale symptomer kan forekomme innenfor det terapeutiske området, selv om frekvensen vanligvis er høyere for doser som gir konsentrasjoner over det terapeutiske området.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Administrering av haloperidol hos gnagere ga nedsatt fertilitet, begrenset teratogenitet og embryotoksiske effekter.

I en karsinogenisitsstudie med haloperidol, ble det sett en doseavhengig økning i adenomer i hypofysen og karsinomer i brystkjertlene hos hunnmus. Disse tumorene kan være forårsaket av forlenget dopamin D₂ antagonisme og hyperprolaktinemi. Relevansen av disse tumorfunnene hos gnagere i forhold til risiko hos mennesker er ikke kjent.

Det er vist at haloperidol blokkerer den kardiale hERG-kanalen *in vitro* i flere publiserte studier. I en rekke studier *in vivo*, har intravenøs administrering av haloperidol i enkelte dyremodeller medført betydelig QTc-forlengelse ved doser i området rundt 0,3 mg/kg, som gir C_{max} plasmanivåer minst 7-14 ganger høyere enn den terapeutiske plasmakonsentrasjonen på 1-10 ng/ml som var effektiv hos de fleste pasientene i kliniske studier. Disse intravenøse dosene, som ga forlenget QTc, førte ikke til arytmier. I noen dyrestudier forårsaket høyere intravenøse doser med haloperidol, på ≥1 mg/kg, til QTc-forlengelse og/eller ventrikulære arytmier ved C_{max} plasmanivåer minst 38-137 ganger høyere enn den terapeutiske plasmakonsentrasjonen som var effektiv hos de fleste pasientene i kliniske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Melkesyre, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

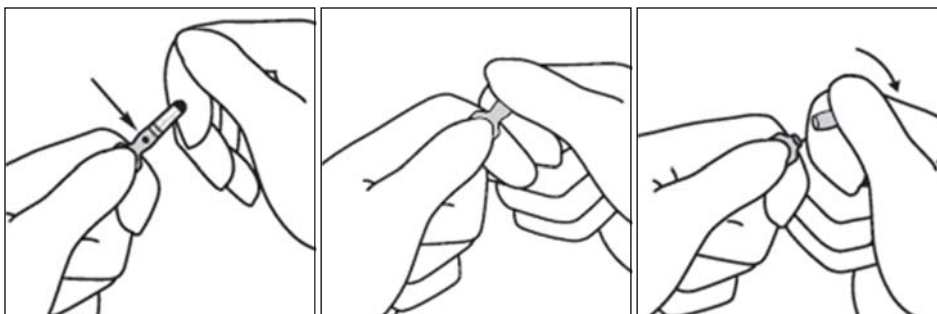
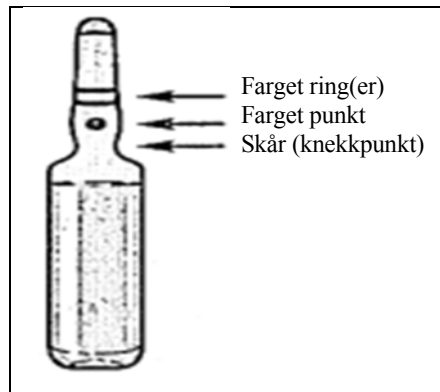
1 ml oppløsning i glassampulle av mørkt glass.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Før ampullen brukes, rull den litt mellom begge håndflatene for å varme opp legemidlet.
- Hold ampullen mellom tommel og pekefinger, slik at toppen på ampullen er fri.
- Med den andre hånden, hold på toppen av ampullen ved å sette pekefingeren på ampullens hals og tommelen på det fargede punktet parallelt med de fargede ringene for identifikasjon.
- Hold tommelen på punktet og knekk bestemt av toppen på ampullen mens du holder fast den andre delen av ampullen med hånden.



Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
0283 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

97-1869

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.12.1997

Dato for siste fornyelse: 18.03.2003

10. OPPDATERINGSDATO

21.01.2019