

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Haldol Depot 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder haloperidoldekanoat 141,04 mg, tilsvarende 100 mg haloperidol base.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml injeksjonsvæske inneholder 15 mg benzylalkohol og opptil 1 ml sesamolje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Svakt farget, lett viskøs oppløsning uten synlige fremmedpartikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Haldol Depot er indisert til vedlikeholdsbehandling av schizofreni og schizoaffektiv lidelse hos voksne pasienter som er stabilisert på oral haloperidol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Oppstart av behandling og dosetitrering skal gjøres under nøye klinisk overvåking.

Dosering

Den individuelle dosen vil avhenge av både symptomenes alvorlighetsgrad og nåværende dose med oral haloperidol. Pasienter skal alltid få laveste effektive vedlikeholdsdose.

Startdosen av haloperidoldekanoat er basert på at man ganger opp den daglige dosen med oral haloperidol et gitt antall ganger, det kan derfor ikke gis spesifikk veiledning for overgang fra andre antipsykotika (se pkt. 5.1).

Voksne ≥ 18 år

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

Overgang fra oral haloperidol

- Det anbefales en dose haloperidoldekanoat på 10-15 ganger den tidligere daglige dosen med oral haloperidol.

Basert på denne overgangen vil dosen med haloperidoldekanoat være 25-150 mg for de fleste pasienter.
Vedlikeholdsbehandling - Det anbefales å justere haloperidoldekanoatdosen med opptil 50 mg hver 4. uke (basert på individuell respons), til optimal terapeutisk effekt er oppnådd. - Det forventes at den mest effektive dosen vil være på mellom 50 og 200 mg. - Det anbefales at nytte-risiko vurderes individuelt ved doser over 200 mg hver 4. uke. - En maksimal dose på 300 mg hver 4. uke må ikke overskrides fordi sikkerhetsrisikoen er høyere enn de kliniske fordelene ved behandling.
Doseringsintervall - Vanligvis 4 uker mellom hver injeksjon. - Justering av doseringsintervallet kan være nødvendig (basert på individuell respons).
Tillegg av haloperidol uten dekanooat - Tillegg av haloperidol uten dekanooat kan vurderes ved overgang til Haldol Depot, dosejustering eller episoder med forverring av psykotiske symptomer (basert på individuell respons). - Samlet total dose haloperidol for begge formuleringer må ikke overskride den totale maksimale orale haloperidoldosen på 20 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre

Tabell 2: Doseanbefalinger for haloperidoldekanoat til eldre

Overgang fra oral haloperidol En lav dose haloperidoldekanoat på 12,5-25 mg anbefales.
Vedlikeholdsbehandling - Det er kun anbefalt å justere dosen med haloperidoldekanoat dersom det er nødvendig (basert på individuell respons), til optimal terapeutisk effekt er oppnådd. - Det forventes at den mest effektive dosen vil være på mellom 25 og 75 mg. - Doser over 75 mg hver 4. uke bør kun vurderes hos pasienter som har tålt høyere doser og etter ny vurdering av pasientens individuelle nytte-risikoprofil.
Doseringsintervall - Vanligvis 4 uker mellom hver injeksjon. - Justering av doseringsintervallet kan være nødvendig (basert på individuell respons).
Tillegg av haloperidol uten dekanooat - Tillegg av haloperidol uten dekanooat kan vurderes ved overgang til Haldol Depot, dosejustering eller episoder med forverring av psykotiske symptomer (basert på individuell respons). - Samlet total dose haloperidol for begge formuleringer må ikke overskride den totale maksimale orale haloperidoldosen på 5 mg/dag, eller tidligere administrert oral haloperidoldose hos pasienter som har fått langtidsbehandling med oral haloperidol.

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, med påfølgende justeringer med mindre økninger og lengre intervaller enn pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (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, og justering av dosen med mindre trinn og med lengre intervaller enn hos pasienter uten nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Haldol Depot er kun beregnet til intramuskulær bruk og må ikke administreres intravenøst. Det gis som en dyp intramuskulær injeksjon i glutealområdet. Det anbefales å skifte mellom de to glutealmusklene. Siden administrering av volum større enn 3 ml er ubehagelig for pasienten, anbefales ikke slike store volum. For instruksjoner vedrørende håndtering av Haldol Depot, 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 infeksjøs (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 Depot 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 Depot skal ikke administreres intravenøst.

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. Det anbefales å redusere dosen under behandling dersom QTc forlenges, men behandlingen med 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 Depot 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 kreatininfosfokinase-nivåer 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 Depot, 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 haloperidol, 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 Depot 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 Depot.

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

Tyroksin 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 Depot 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 Depot og forebyggende tiltak iverksettes.

Oppstart av behandling

Pasienter som vurderes som aktuelle for behandling med Haldol Depot skal først behandles med oral haloperidol for å redusere sannsynligheten for en uventet overfølsomhetsreaksjon overfor haloperidol.

Pasienter med depresjon

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

Langsom CYP2D6-metabolisme

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

Hjelpestoffer i Haldol Depot

Haldol Depot inneholder benzylalkohol, som kan forårsake allergiske reaksjoner. Haldol Depot skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon og hos pasienter som er gravide eller ammer, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Haldol Depot inneholder sesamolje. Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

Kardiovaskulære effekter

Haldol Depot 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 Depot 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-enzymsystemet 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 Depot 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 Depot 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 Depot.

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 Depot 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 i kombinasjon med andre legemidler. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel, er det anbefalt å unngå bruk av Haldol Depot 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 Depot 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 Depot 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 haloperidoldekanoat ble vurdert hos 410 pasienter som deltok i tre sammenlignende studier (1 sammenlignet haloperidoldekanoat med flufenazin og 2 sammenlignet decanoatformuleringen mot oral formulering av haloperidol), 9 åpne studier og én dose-respons studie.

Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse kliniske studiene var de vanligste rapporterte bivirkningene: ekstrapyramidale forstyrrelser (14 %), tremor (8 %), parkinsonisme (7 %), muskelstivhet (6 %) og somnolens (5 %).

I tillegg ble sikkerheten av haloperidol 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.

Tabell 3 angir bivirkningene som følgende:

- Rapportert i kliniske studier med haloperidoldekanoat.
- Rapportert i kliniske studier med haloperidol (formuleringer uten dekanat) og relatert til den aktive delen
- Etter markedsføring av haloperidolekanoat og haloperidol.

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

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

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

Tabell 3: Bivirkninger

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

Organklasse-system	Bivirkninger				
	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse Munntørrehet Økt spyttsekresjon			Oppkast Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier					Akutt leversvikt Hepatitt Kolestase Gulsott Unormal leverfunksjonstest
Hud- og underhuds-sykdommer					Angioødem Eksfoliativ dermatitt Leukocytoklastisk vaskulitt Fotosensitivitetsreaksjon Urtikaria Pruritus Utslett Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelstivhet			Rabdomyolyse Torticollis Trismus Muskelspasmer Muskelrykninger Stivhet i muskler og skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier					Urinretensjon
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Legemiddel-seponeringssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer		Nedsatt seksuell funksjon			Priapisme Amenoré Galaktoré Dysmenoré Menoragi Erekttil dysfunksjon Gynekomasti Menstruasjonsforstyrrelser Smerter i brystene Ubehag i brystet

Organklasse-system	Bivirkninger				
	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjon på injeksjonsstedet			Plutselig død Ansiktsødem Ødem Hypertermi Hypotermi Ganglagsforstyrrelser Absess på injeksjonsstedet
Undersøkelser		Vektøkning			QT-forlengelse (vist ved EKG) Vektreduksjon

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

Selv om overdose er mindre sannsynlig med parenteral enn ved oral administrering, er følgende informasjon basert på oral haloperidol, og tar også hensyn til den forlengede virkningstiden av Haldol Depot.

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 administrering av antiparkinsonmidler, som fortsettes i flere uker. Antiparkinsonmidler må seponeres veldig forsiktig da ekstrapyramidale symptomer kan oppstå.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika, butyrofenonderivater, ATC-kode N05A D01.

Virkningsmekanisme

Haloperidoldekanoat er en ester av haloperidol og dekansyre, og dermed et antipsykotikum i depotformulering i butyrofenongruppen. Etter intramuskulær injeksjon frigjøres haloperidoldekanoat gradvis fra muskelvev og hydrolyseres langsomt til fritt haloperidol, som går over i systemisk sirkulasjon.

Haloperidol 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.

Kliniske studier

I kliniske studier fikk de fleste av pasientene behandling med oralt administrert haloperidol før de gikk over til haloperidoldekanoat. I noen tilfeller hadde pasientene tidligere blitt behandlet med et annet antipsykotisk legemiddel tatt oralt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Administrering av haloperidoldekanoat som en intramuskulær depotinjeksjon gir en langsom og vedvarende frisetting av fritt haloperidol. Plasmakonsentrasjonen øker gradvis, og maksimal konsentrasjon nås vanligvis innen 3-9 dager etter injeksjon.

Plasmakonsentrasjon ved steady-state oppnås innen 2-4 måneder hos pasienter som får månedlige injeksjoner.

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 dannelse 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

Den terminale eliminasjonshalveringstiden for haloperidol etter intramuskulær injeksjon med haloperidoldekanoat er i gjennomsnitt 3 uker. Dette er lengre enn for formuleringer uten dekanooat, der terminal halveringstid for haloperidol i gjennomsnitt er 24 timer etter oral administrering og 21 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

Farmakokinetikken til haloperidol etter intramuskulære injeksjoner med haloperidoldekanoat er doserelatert. Forholdet mellom dose og nivå av haloperidol i plasma er tilnærmet lineært for doser under 450 mg.

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. Dosejustering 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 og behandles med haloperidolformuleringer med kort virketid, 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 haloperidoldekanoat basert på pasientens respons. Tiden etter en doseendring som er nødvendig for å oppnå en ny steady state plasmakonsentrasjon og ytterligere tid for å oppnå en terapeutisk respons må tas i betraktning. 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 lokal toleranse, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Administrering av haloperidol hos gnagere ga nedsatt fertilitet, begrenset teratogenitet og embryotoksiske effekter.

I en karsinogenisitetstudie 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

Benzylalkohol, sesamolje.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 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)

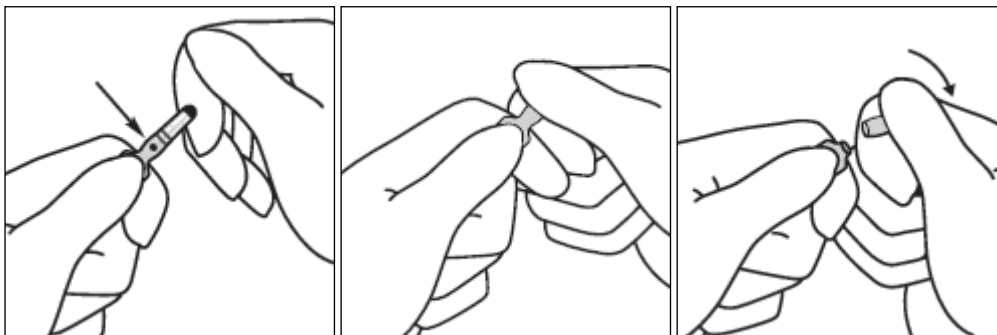
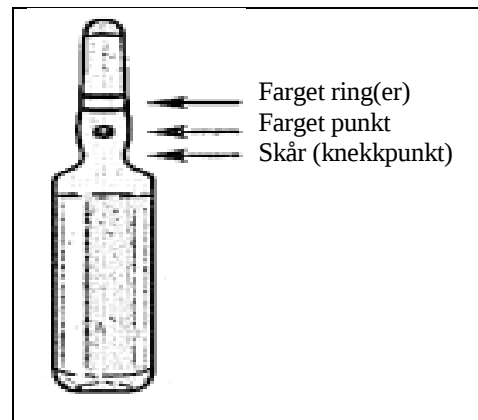
1 ml injeksjonsvæske i mørk glassampulle.

Pakninger med 1 eller 5 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler 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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6767

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.10.1982

Dato for siste fornyelse: 13.04.2004

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2023