

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALDOL®-Janssen 1 mg, Tabletten
 HALDOL®-Janssen 5 mg, Tabletten
 HALDOL®-Janssen 10 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten:
 Jede 1-mg-Tablette enthält 1 mg Haloperidol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Jede 1-mg-Tablette enthält 64,4 mg Lactose-Monohydrat und 10,0 mg Sucrose.

HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten:
 Jede 5-mg-Tablette enthält 5 mg Haloperidol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede 5-mg-Tablette enthält 69,4 mg Lactose-Monohydrat.

HALDOL-Janssen 10 mg, Tabletten:
 Jede 10-mg-Tablette enthält 10 mg Haloperidol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten:
 Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einer Kreuzkerbe auf einer Seite und dem Aufdruck „JANSSEN“ auf der anderen Seite.

HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten:
 Hellblaue, runde, bikonvexe Tablette mit einer Kreuzkerbe auf einer Seite und dem Aufdruck „JANSSEN“ auf der anderen Seite.

HALDOL-Janssen 10 mg, Tabletten:
 Hellgelbe, runde, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe und dem Aufdruck „JANSSEN“ auf einer Seite und „H/10“ auf der anderen Seite.

Die Kreuz-/Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene Patienten ab 18 Jahren

- Behandlung der Schizophrenie und schizoaffektiven Störung.
- Akutbehandlung des Deliriums, wenn nicht-pharmakologische Therapien versagt haben.
- Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden mit bipolarer Störung I.
- Behandlung akuter psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen einer psychotischen Störung oder manischer Episoden einer bipolaren Störung I.
- Behandlung von persistierender Aggression und psychotischen Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz nach Versagen nicht-pharmakologischer Therapien und bei einem Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung.
- Behandlung von Tics einschließlich Tourette-Syndrom bei stark beeinträchtigten Patienten nach Versagen edukativer, psychologischer und anderer pharmakologischer Therapien.
- Behandlung einer leichten bis mittelschweren Chorea Huntington, wenn andere Arzneimittel unwirksam oder unverträglich sind.

Kinder und Jugendliche

Behandlung von:

- Schizophrenie bei Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren, wenn andere pharmakologische Therapien versagt haben oder unverträglich sind.
- Schwere persistierender Aggression bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren mit Autismus oder tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, wenn andere Therapien versagt haben oder unverträglich sind.
- Tics einschließlich Tourette-Syndrom bei stark beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren nach Versagen edukativer, psychologischer und anderer pharmakologischer Therapien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Es wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen, die schrittweise an das Ansprechen des Patienten angepasst werden kann. Patienten müssen immer auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt sein (siehe Abschnitt 5.2).

Die Dosisempfehlungen für HALDOL-Janssen Tabletten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

HALDOL-Janssen 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen sollte für Einzeldosen unter 1 mg verwendet werden, die mit HALDOL-Janssen Tabletten nicht erreicht werden können.

Tabelle 1: Dosisempfehlungen von Haloperidol für Erwachsene ab 18 Jahren

<p>Behandlung der Schizophrenie und schizoaffektiven Störung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 bis 10 mg/Tag oral, als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen. Bei der ersten schizophrenen Episode sprechen die Patienten normalerweise auf 2 bis 4 mg/Tag an, während Patienten mit mehrfachen schizophrenen Episoden unter Umständen Tagesdosen bis zu 10 mg benötigen. • Die Dosis kann in Intervallen von 1 bis 7 Tagen angepasst werden. • Tagesdosen über 10 mg haben bei den meisten Patienten im Vergleich zu niedrigeren Dosen keine bessere Wirksamkeit gezeigt und können zu einer erhöhten Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen führen. Wenn Tagesdosen über 10 mg erwogen werden, sollte das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet werden. • Die Höchstdosis beträgt 20 mg/Tag, da die Sicherheitsbedenken den klinischen Nutzen einer Behandlung mit höheren Dosen überwiegen.
<p>Akutbehandlung des Deliriums, wenn nicht-pharmakologische Therapien versagt haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 bis 10 mg/Tag oral, als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 bis 3 Dosen. • Die Behandlung sollte mit der niedrigst möglichen Dosis begonnen werden. Wenn die Erregungszustände anhalten, sollte die Dosis schrittweise in 2- bis 4-stündigen Intervallen bis zu einer maximalen Tagesdosis von 10 mg angepasst werden.
<p>Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden mit bipolarer Störung I</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 bis 10 mg/Tag oral, als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen. • Die Dosis kann in Intervallen von 1 bis 3 Tagen angepasst werden. • Tagesdosen über 10 mg haben bei den meisten Patienten im Vergleich zu niedrigeren Dosen keine bessere Wirksamkeit gezeigt und können zu einer erhöhten Inzidenz von extrapyramidalen Symptomen führen. Wenn Tagesdosen über 10 mg erwogen werden, sollte das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet werden. • Die Höchstdosis beträgt 15 mg/Tag, da die Sicherheitsbedenken den klinischen Nutzen einer Behandlung mit höheren Dosen überwiegen. • Die Weiterführung der HALDOL-Janssen-Therapie sollte in einem frühen Stadium der Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.4).
<p>Behandlung akuter psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen einer psychotischen Störung oder manischer Episoden einer bipolaren Störung I</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 bis 10 mg oral, wenn notwendig nach 12 Stunden wiederholen, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 20 mg. • Die Weiterführung der HALDOL-Janssen-Therapie sollte in einem frühen Stadium der Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.4). • Bei der Umstellung von intramuskulär injiziertem Haloperidol auf HALDOL-Janssen zum Einnehmen sollte mit einer 1:1 Dosis-Konversionsrate begonnen werden; danach erfolgt die Dosisanpassung gemäß dem klinischen Ansprechen.
<p>Behandlung von persistierender Aggression und psychotischen Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz nach Versagen nicht-pharmakologischer Therapien und bei einem Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 bis 5 mg/Tag oral, als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen. • Die Dosis kann in Intervallen von 1 bis 3 Tagen angepasst werden. • Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung ist nach spätestens 6 Wochen zu überprüfen.
<p>Behandlung von Tics einschließlich Tourette-Syndrom bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen nach Versagen edukativer, psychologischer und anderer pharmakologischer Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 bis 5 mg/Tag oral, als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen. • Die Dosis kann in Intervallen von 1 bis 7 Tagen angepasst werden. • Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung ist alle 6 bis 12 Monate zu überprüfen.
<p>Behandlung einer leichten bis mittelschweren Chorea Huntington, wenn andere Arzneimittel unwirksam oder unverträglich sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 bis 10 mg/Tag oral, als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen. • Die Dosis kann in Intervallen von 1 bis 3 Tagen angepasst werden.

Behandlungsabbruch

Ein stufenweises Absetzen von Haloperidol ist ratsam (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Einnahme

Wenn der Patient die Einnahme vergisst, sollte die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt eingenommen werden. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

In klinischen Studien mit oralem Haloperidol zur Behandlung von Tics einschließlich Tourette-Syndrom wurden Patienten ab 65 Jahren nicht eingeschlossen.

Für ältere Patienten werden folgende Anfangsdosen von Haloperidol empfohlen:

- Behandlung von persistierender Aggression und psychotischen Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz nach Versagen nicht-pharmakologischer Therapien und bei einem Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung – 0,5 mg/Tag.
- Alle anderen Indikationen – die Hälfte der niedrigsten Erwachsenenendosis.

Die Dosis von Haloperidol kann je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden. Für ältere Patienten wird eine vorsichtige, schrittweise Dosiserhöhung empfohlen.

Die maximale Tagesdosis für ältere Patienten beträgt 5 mg.

Tagesdosen über 5 mg sollten nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die höhere Dosen vertragen haben und bei denen das individuelle Nutzen-Risiko-Profil erneut bewertet wurde.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Haloperidol wurde nicht untersucht. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, jedoch ist bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann allerdings eine niedrigere Anfangsdosis mit nachfolgenden Anpassungen in kleineren Schritten und längeren Intervallen als bei Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Haloperidol wurde nicht untersucht. Da Haloperidol überwiegend in der Leber metabolisiert wird, sollte die Anfangsdosis halbiert werden und die Anpassung in kleineren Schritten und längeren Intervallen als bei Patienten ohne Leberfunktionsstörung erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Dosisempfehlungen für HALDOL-Janssen Tabletten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Siehe Tabelle 3

Die Sicherheit und Wirksamkeit von HALDOL-Janssen Tabletten bei Kindern unter dem in den Anwendungsgebieten angegebenen Alter ist nicht erwiesen. Für Kinder unter 3 Jahren liegen keine Daten vor.

Tabelle 3: Dosisempfehlungen von Haloperidol bei Kindern und Jugendlichen**Behandlung der Schizophrenie bei Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren, wenn andere pharmakologische Therapien versagt haben oder unverträglich sind**

- Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,5 bis 3 mg und wird vorzugsweise auf mehrere Dosen aufgeteilt (2- bis 3-mal täglich) oral gegeben.
- Es wird empfohlen, das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten, wenn Tagesdosen über 3 mg erwogen werden.
- Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 5 mg.
- Die Behandlungsdauer muss individuell ermittelt werden.

Behandlung einer schweren persistierenden Aggression bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren mit Autismus oder tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, wenn andere Therapien versagt haben oder unverträglich sind

- Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,5 bis 3 mg für Kinder von 6 bis 11 Jahren bzw. 0,5 bis 5 mg für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren und wird vorzugsweise auf mehrere Dosen aufgeteilt (2- bis 3-mal täglich) oral gegeben.
- Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung ist nach 6 Wochen zu überprüfen.

Behandlung von Tics einschließlich Tourette-Syndrom bei stark beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren nach Versagen edukativer, psychologischer und anderer pharmakologischer Therapien

- Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,5 bis 3 mg für Kinder und Jugendliche von 10 bis 17 Jahren und wird vorzugsweise auf mehrere Dosen aufgeteilt (2- bis 3-mal täglich) oral gegeben.
- Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung ist alle 6 bis 12 Monate zu überprüfen.

Art der Anwendung

HALDOL-Janssen Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Komatöse Zustände.
- Depression des Zentralnervensystems (ZNS).
- Morbus Parkinson.
- Lewy-Körper-Demenz.
- Progressive supranukleäre Blickparese.
- Bekannte Verlängerung des QTc-Intervalls oder kongenitales Long-QT-Syndrom.
- Kürzlicher akuter Myokardinfarkt.
- Dekompensierte Herzinsuffizienz.
- Anamnestisch bekannte ventrikuläre Arrhythmie oder Torsade de pointes.
- Unkorrigierte Hypokaliämie.
- Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Erhöhte Mortalität bei älteren Demenzpatienten**

Seltene Fälle von plötzlichem Tod wurden bei psychiatrischen Patienten beschrieben, die Antipsychotika einschließlich Haloperidol erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei älteren Patienten mit demenzbedingter Psychose, die mit Antipsychotika behandelt werden, besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Analysen von 17 placebokontrollierten Studien (Behandlungsdauer 10 Wochen), zum Großteil bei Patienten durchgeführt, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, zeigten in der Verumgruppe ein Risiko für Todesfälle, das um das 1,6- bis 1,7-Fache höher war als das Risiko in der Placebogruppe. Im Verlauf einer typischen 10-wöchigen kontrollierten Studie betrug die Mortalitätsrate bei Patienten unter Antipsychotika etwa 4,5 %

gegenüber einer Mortalitätsrate von etwa 2,6 % in der Placebogruppe. Die Todesursachen waren zwar unterschiedlich, jedoch schienen die meisten Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, plötzlicher Tod) oder Infektionskrankheiten (z. B. Pneumonie) zu entfallen. Beobachtungsstudien lassen den Schluss zu, dass die Haloperidol-Behandlung bei älteren Patienten auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Dieser Zusammenhang kann bei Haloperidol ausgeprägter sein als bei atypischen Antipsychotika, ist in den ersten 30 Tagen nach Behandlungsbeginn am stärksten und besteht mindestens 6 Monate. In welchem Ausmaß dieser Effekt auf das Arzneimittel und nicht auf eine Verfälschung durch Patientencharakteristika zurückgeführt werden kann, ist bisher nicht aufgeklärt.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Unter Haloperidol wurden zusätzlich zum plötzlichen Tod QTc-Verlängerung und/oder ventrikuläre Arrhythmien beschrieben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Das Risiko für diese Ereignisse scheint bei hohen Dosen, hohen Plasmakonzentrationen, prädisponierten Patienten oder parenteraler (insbesondere intravenöser) Anwendung anzusteigen.

Bei Patienten mit Bradykardie, Herzerkrankungen, QTc-Verlängerung in der Familienanamnese oder schwerem Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit potenziell hohen Plasmakonzentrationen ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4, Langsame CYP2D6-Metabolisierer).

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn ein EKG durchzuführen. Während der Behandlung muss die Notwendigkeit einer EKG-Überwachung auf QTc-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmien für jeden Patienten beurteilt werden. Bei einer QTc-Verlängerung während der Behandlung wird eine Verringerung der Dosis empfohlen. Falls das QTc-Intervall jedoch auf über 500 ms ansteigt, muss Haloperidol abgesetzt werden.

Störungen des Elektrolythaushalts wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie erhöhen das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und müssen vor Beginn der Haloperidol-Behandlung korrigiert werden. Daher wird eine Kontrolle des Elektrolythaushalts vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung empfohlen.

Tachykardie und Hypotonie (einschließlich orthostatischer Hypotonie) wurden ebenfalls beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht wird empfohlen, wenn Haloperidol bei Patienten mit klinisch manifester Hypotonie oder orthostatischer Hypotonie angewendet wird.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien an Demenzpatienten war das Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen unter einigen atypischen Antipsychotika um etwa das 3-Fache erhöht. Beobachtungsstudien zum Vergleich der Schlaganfallrate bei älteren Patienten zeigten, dass bei Patienten, die Antipsychotika erhielten, die Schlaganfallrate höher war als bei Patienten, die keine Behandlung mit solchen Arzneimitteln erhalten hatten. Dieser Anstieg kann bei allen Butyrophenonen, einschließlich Haloperidol, ausgeprägter sein. Es ist nicht bekannt, welcher Mechanismus diesem erhöhten Risiko zugrunde liegt. Auch bei anderen Patientengruppen kann ein erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. HALDOL-Janssen muss bei Patienten mit Schlaganfallrisikofaktoren mit Vorsicht angewendet werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Haloperidol wurde mit dem malignen neuroleptischen Syndrom in Verbindung gebracht, einer seltenen idiosynkratischen Reaktion, die mit Hyperthermie, generalisierter Muskelrigidität, autonomer Instabilität, Bewusstseinsveränderungen und erhöhten Kreatinphosphokinasespiegeln im Serum einhergeht. Hyperthermie ist häufig ein frühes Anzeichen dieses Syndroms. Die Antipsychotika-Therapie muss unverzüglich abgesetzt werden und eine geeignete unterstützende Behandlung sowie eine sorgfältige Überwachung des Patienten sind einzuleiten.

Tardive Dyskinesie

Bei manchen Patienten kann es unter Langzeitbehandlung oder nach Absetzen des Arzneimittels zu einer tardiven Dyskinesie kommen. Das Syndrom äußert sich vorwiegend durch rhythmische unwillkürliche Bewegungen von Zunge, Gesicht, Mund oder Kiefer. Diese Manifestationen können bei manchen Patienten irreversibel sein. Wenn die Behandlung wieder aufgenommen bzw. die Dosis erhöht wird oder wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum erfolgt, kann das Syndrom maskiert werden. Wenn Anzeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, muss das Absetzen aller Antipsychotika, einschließlich HALDOL-Janssen, erwogen werden.

Extrapyramidale Symptome

Es können extrapyramidale Symptome (z. B. Tremor, Rigidität, Hypersalivation, Bradyki-

nesie, Akathisie, akute Dystonie) auftreten. Die Anwendung von Haloperidol wurde mit der Entwicklung einer Akathisie in Verbindung gebracht, die sich in einer als quälend empfundenen inneren und motorischen Unruhe äußert; häufig kann der Patient nicht ruhig sitzen oder ruhig stehen. Die Symptome treten am wahrscheinlichsten in den ersten Behandlungswochen auf. Wenn Patienten diese Symptome zeigen, kann eine Erhöhung der Dosis negative Auswirkungen haben.

Akute Dystonie kann in den ersten Tagen der HALDOL-Janssen-Therapie auftreten, es wurde jedoch auch über ein Auftreten zu einem späteren Zeitpunkt sowie nach einer Dosiserhöhung berichtet. Symptome einer Dystonie sind insbesondere Torticollis, Grimassieren, Trismus, Zungenprotrusion und anomale Augenbewegungen einschließlich Blickkrampf. Bei Männern und in jüngeren Altersgruppen besteht ein höheres Risiko für das Auftreten solcher Reaktionen. Bei akuter Dystonie kann das Absetzen des Arzneimittels erforderlich sein.

Anticholinerg wirkende Antiparkinson-Mittel können im Bedarfsfall zur Beherrschung extrapyramidaler Symptome verordnet werden; die routinemäßige Anwendung als Prophylaxe wird jedoch nicht empfohlen. Falls eine gleichzeitige Antiparkinson-Medikation erforderlich ist, muss diese gegebenenfalls nach Absetzen von HALDOL-Janssen beibehalten werden, sofern deren Ausscheidung schneller erfolgt als diejenige von Haloperidol, um ein Auftreten bzw. eine Verschlimmerung extrapyramidaler Symptome zu vermeiden. Wenn Anticholinergika einschließlich Antiparkinson-Mittel gemeinsam mit HALDOL-Janssen angewendet werden, ist in Betracht zu ziehen, dass der Augeninnendruck ansteigen kann.

Krampfanfälle/Konvulsionen

Es wurde berichtet, dass Haloperidol die Anfallsschwelle herabsetzen kann. Daher ist bei Patienten, die an Epilepsie leiden sowie bei Zuständen, die Krampfanfälle auslösen können (z. B. Alkoholentzug und Hirnschäden), Vorsicht angezeigt.

Hepatobiliäre Störungen

Da Haloperidol in der Leber metabolisiert wird, sind bei Patienten mit Leberinsuffizienz Dosisanpassungen vorzunehmen und die Anwendung muss mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Es wurden vereinzelte Fälle von Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis berichtet, die meist cholestatischer Natur waren (siehe Abschnitt 4.8).

Störungen des endokrinen Systems

Thyroxin kann die Toxizität von Haloperidol begünstigen. Eine Antipsychotika-Behandlung bei Patienten mit Hyperthyreose muss mit Vorsicht erfolgen und erfordert immer eine begleitende thyreostatische Therapie.

Zu den hormonellen Wirkungen von Antipsychotika zählt Hyperprolaktinämie, die wiederum eine Galaktorrhoe, Gynäkomastie sowie eine Oligo- oder Amenorrhoe verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8). Gewebekulturstudien lassen darauf schließen, dass das Zellwachstum in humanen Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden

kann. Obwohl in klinischen und epidemiologischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika und Brusttumoren nachgewiesen wurde, ist bei Patienten mit entsprechender Anamnese Vorsicht angezeigt. HALDOL-Janssen muss bei Patienten mit bestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde über Fälle von Hypoglykämie und dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion im Zusammenhang mit Haloperidol berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) beschrieben worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit HALDOL-Janssen identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Therapieansprechen und -abbruch

Schizophrene Patienten sprechen eventuell mit Verzögerung auf die antipsychotische Therapie an.

Auch nach Absetzen der Antipsychotika treten die Symptome der zugrunde liegenden Erkrankung unter Umständen erst nach mehreren Wochen oder Monaten wieder auf.

Sehr selten wurde von akuten Absetzsymptomen (einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit) nach plötzlichem Absetzen von hochdosierten Antipsychotika berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme ist es ratsam, das Arzneimittel schrittweise abzusetzen.

Patienten mit Depression

Es wird empfohlen, HALDOL-Janssen nicht als Monotherapie bei Patienten einzusetzen, bei denen Depressionen im Vordergrund stehen. Wenn eine Kombination aus psychotischer und depressiver Symptomatik vorliegt, ist die gleichzeitige Anwendung mit Antidepressiva möglich (siehe Abschnitt 4.5).

Wechsel von der manischen zur depressiven Phase

Bei der Behandlung von manischen Episoden einer bipolaren Störung besteht das Risiko eines Wechsels von der manischen zur depressiven Phase. Die Patienten müssen unbedingt auf einen Wechsel zur depressiven Phase mit den damit verbundenen Risiken wie z. B. suizidales Verhalten überwacht werden, um gegebenenfalls eingreifen zu können.

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

HALDOL-Janssen soll bei Patienten, die bekanntermaßen langsame Cytochrom P450 (CYP) 2D6-Metabolisierer sind und die gleichzeitig einen CYP3A4-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die für Kinder und Jugendliche verfügbaren Sicherheitsdaten zeigen ein Risiko für die Entwicklung extrapyramidaler Symptome einschließlich tardiver Dyskinesie und Sedierung. Es liegen begrenzte Daten zur Langzeitsicherheit vor.

Sonstige Bestandteile von HALDOL-Janssen, Tabletten

1-mg-Tabletten:

HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten nicht einnehmen.

5-mg-Tabletten:

HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Kardiovaskuläre Wirkungen

HALDOL-Janssen ist in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Beispiele sind:

- Klasse-IA-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid, Chinidin).
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dofetilid, Dronedaron, Ibutilid, Sotalol).
- Bestimmte Antidepressiva (z. B. Citalopram, Escitalopram).
- Bestimmte Antibiotika (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Telithromycin).
- Andere Antipsychotika (z. B. Phenothiazin-Derivate, Sertindol, Pimozid, Ziprasidon).
- Bestimmte Antimykotika (z. B. Pentamidin).
- Bestimmte Malariamittel (z. B. Halofantrin).
- Bestimmte Magen-Darm-Medikamente (z. B. Dolasetron).
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen (z. B. Toremifen, Vandetanib).
- Bestimmte andere Arzneimittel (z. B. Bepidil, Methadon).

Diese Aufzählung ist nicht vollständig.

Bei Anwendung von HALDOL-Janssen in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Störungen des Elektrolythaushalts verursachen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die zu einem Anstieg der Haloperidol-Plasmakonzentration führen können

Haloperidol wird auf mehreren Wegen metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die wichtigsten Abbauege sind Glucuronidierung

und Reduktion von Ketonen. Das Cytochrom P450-Enzymsystem ist ebenfalls beteiligt, insbesondere CYP3A4 und in einem geringeren Ausmaß CYP2D6. Die Hemmung dieser Abbauege durch andere Arzneimittel oder eine Verminderung der Enzymaktivität von CYP2D6 kann zu erhöhten Haloperidol-Konzentrationen führen. Die Wirkungen der CYP3A4-Hemmung und der verminderten Enzymaktivität von CYP2D6 können sich summieren (siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf den begrenzten und zum Teil widersprüchlichen Daten kann der Anstieg der Haloperidol-Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4- und/oder CYP2D6-Hemmers zwischen 20 und 40 % betragen, in einigen Fällen wurde jedoch auch ein Anstieg von bis zu 100 % beschrieben. Beispiele für Arzneimittel, die zu einem Anstieg der Haloperidol-Plasmakonzentration führen können (basierend auf klinischen Erfahrungen oder dem Wechselwirkungsmechanismus des Arzneimittels) sind:

- CYP3A4-Hemmer – Alprazolam, Fluvoxamin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol, Saquinavir, Verapamil, Voriconazol.
- CYP2D6-Hemmer – Bupropion, Chlorpromazin, Duloxetin, Paroxetin, Promethazin, Sertralin, Venlafaxin.
- Kombinierte CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer: Fluoxetin, Ritonavir.
- Ungeklärter Mechanismus – Buspiron.

Diese Aufzählung ist nicht vollständig.

Die erhöhte Haloperidol-Plasmakonzentration kann zu einem Anstieg des Risikos für Nebenwirkungen, einschließlich QTc-Verlängerung, führen (siehe Abschnitt 4.4). Eine QTc-Verlängerung wurde beobachtet, wenn Haloperidol mit einer Kombination der metabolischen Hemmer Ketoconazol (400 mg/Tag) und Paroxetin (20 mg/Tag) angewendet wurde.

Es wird empfohlen, Patienten, die Haloperidol zusammen mit solchen Arzneimitteln erhalten, auf Anzeichen und Symptome einer verstärkten oder verlängerten Wirkung von Haloperidol zu überwachen und die HALDOL-Janssen-Dosis ist gegebenenfalls zu reduzieren.

Arzneimittel, die zu einem Abfall der Haloperidol-Plasmakonzentration führen können

Die gleichzeitige Anwendung von Haloperidol mit starken CYP3A4-Induktoren kann die Haloperidol-Plasmakonzentration schrittweise so weit vermindern, so dass die Wirksamkeit reduziert sein kann. Beispiele sind:

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Diese Aufzählung ist nicht vollständig.

Nach einigen Behandlungstagen kann es zu einer Enzyminduktion kommen. Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel nach etwa 2 Wochen beobachtet und kann nach Absetzen des Arzneimittels ebenso lange andauern. Es wird empfohlen, die Patienten während der Kombinationstherapie mit CYP3A4-Induktoren zu überwachen und die HALDOL-Janssen-Dosis gegeb-

nenfalls zu erhöhen. Nach dem Absetzen des CYP3A4-Induktors kann die Konzentration von Haloperidol schrittweise ansteigen und es ist möglicherweise erforderlich, die HALDOL-Janssen-Dosis wieder zu reduzieren.

Natriumvalproat hemmt bekanntermaßen die Glucuronidierung, hat aber keinen Einfluss auf die Haloperidol-Plasmakonzentration.

Wirkung von Haloperidol auf andere Arzneimittel

Haloperidol kann die durch Alkohol oder ZNS-dämpfende Arzneimittel (einschließlich Hypnotika, Sedativa, starke Analgetika) verursachte ZNS-Depression verstärken. In Kombination mit Methyldopa wurde über eine verstärkte zentralnervöse Wirkung berichtet.

Haloperidol kann die Wirkung von Adrenalin und anderen sympathomimetischen Arzneimitteln (z. B. Stimulanzien vom Amphetamin-Typ) antagonisieren und die blutdrucksenkende Wirkung von adrenerg blockierenden Substanzen wie Guanethidin umkehren.

Haloperidol kann die Wirkung von Levodopa und anderen Dopamin-Agonisten antagonisieren.

Haloperidol ist ein CYP2D6-Hemmer. Der Metabolismus von trizyklischen Antidepressiva (z. B. Imipramin, Desipramin) kann durch Haloperidol gehemmt werden, wodurch die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel ansteigen.

Sonstige Wechselwirkungen

In seltenen Fällen wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium und Haloperidol über folgende Symptome berichtet: Enzephalopathie, extrapyramidale Symptome, tardive Dyskinesie, malignes neuroleptisches Syndrom, akutes Hirnsyndrom und Koma. Die meisten Symptome waren reversibel. Es bleibt unklar, ob es sich hierbei um ein einheitliches Krankheitsbild handelt.

Trotzdem sollte die Behandlung bei Patienten, die gleichzeitig Lithium und HALDOL-Janssen erhalten, beim Auftreten solcher Symptome sofort beendet werden.

Eine Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Phenindion wurde beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Die vorliegenden Daten von schwangeren Frauen (mehr als 400 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Haloperidol hin. Es gab allerdings Einzelfallberichte über Geburtsschäden nach fetaler Exposition gegenüber Haloperidol, zumeist in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von HALDOL-Janssen während der Schwangerschaft vermieden werden.

Neugeborene, die während des dritten Trimesters der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika einschließlich Haloperidol exponiert waren, haben nach der Geburt ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, deren Schweregrad und Dauer variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Haloperidol geht in die Muttermilch über. Bei gestillten Neugeborenen, deren Mütter Haloperidol erhalten hatten, wurden kleine Mengen von Haloperidol im Plasma und Urin gefunden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Haloperidol Auswirkungen auf gestillte Kinder hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit HALDOL-Janssen verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Haloperidol erhöht den Prolaktinspiegel. Bei einer Hyperprolaktinämie kann das hypothalamische GnRH unterdrückt werden, was zu einer reduzierten Gonadotropinsekretion der Hypophyse führt. Dadurch kann infolge einer Beeinträchtigung der gonadalen Steroidogenese sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

HALDOL-Janssen hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann zu einer Sedierung oder Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit kommen; dies gilt insbesondere bei höherer Dosierung, zu Behandlungsbeginn und kann im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt sein. Den Patienten wird deshalb empfohlen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Haloperidol wurde bei 284 mit Haloperidol behandelten Patienten

in drei placebokontrollierten klinischen Studien und bei 1295 mit Haloperidol behandelten Patienten in 16 doppelblinden, wirkstoffkontrollierten klinischen Studien untersucht.

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen: extrapyramidale Erkrankung (34 %), Schlaflosigkeit (19 %), Agitiertheit (15 %), Hyperkinesie (13 %), Kopfschmerzen (12 %), psychotische Störung (9 %), Depression (8 %), Gewichtszunahme (8 %), Tremor (8 %), erhöhter Muskeltonus (7 %), orthostatische Hypotension (7 %), Dystonie (6 %) und Somnolenz (5 %).

Zusätzlich wurde die Sicherheit von Haloperidoldecanoat bei 410 Patienten in drei Vergleichsstudien (eine Studie: Haloperidoldecanoat versus Fluphenazin, zwei Studien: Decanoat-Formulierung versus orales Haloperidol), neun offenen Studien und einer Dosisfindungsstudie beurteilt.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 wie folgt angegeben:

- Im Rahmen von klinischen Studien mit Haloperidol berichtet
- Im Rahmen von klinischen Studien mit Haloperidoldecanoat berichtet und mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehend
- Aus den Erfahrungen nach Markteinführung mit Haloperidol und Haloperidoldecanoat.

Die Angabe der Häufigkeiten der Nebenwirkungen basiert auf (bzw. wird geschätzt anhand von) klinischen Studien oder epidemiologischen Studien mit Haloperidol, und es werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
- Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
- Sehr selten: < 1/10.000
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und innerhalb jeder Häufigkeitskategorie nach absteigendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle 4

In Zusammenhang mit Haloperidol wurde über QT-Verlängerung im EKG, ventrikuläre Arrhythmien (Kammerflimmern, ventrikuläre

Tachykardie), Torsade de pointes und plötzlichen Tod berichtet.

Klasseneffekte von Antipsychotika

In Zusammenhang mit Antipsychotika wurde über Herzstillstand berichtet.

Fälle von venöser Thromboembolie einschließlich Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombosen wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika beschrieben. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die Manifestationen einer Überdosierung von Haloperidol entstehen aus einer Verstärkung der bekannten pharmakologischen Wirkungen und Nebenwirkungen. Die auffälligsten Symptome sind starke extrapyramidale Reaktionen, Hypotonie und Sedierung. Eine extrapyramidale Reaktion ist durch Muskelrigidität und generalisierten oder lokalen Tremor charakterisiert. Auch Hypertonie (eher als Hypotonie) ist möglich.

In extremen Fällen kann der Patient komatös erscheinen, begleitet von einer Atemdepression und Hypotonie, welche schwerwiegend genug sein können, um einen schockähnlichen Zustand hervorzurufen. Das Risiko einer ventrikulären Arrhythmie, möglicherweise in Verbindung mit einer QTc-Verlängerung, muss ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Die Wirksamkeit von Aktivkohle ist nicht erwiesen. Eine Dialyse als Maßnahme bei Überdosierung wird nicht empfohlen, da nur sehr kleine Mengen von Haloperidol entfernt werden können (siehe Abschnitt 5.2).

Bei komatösen Patienten müssen die Luftwege durch einen oropharyngealen oder endotrachealen Tubus offen gehalten werden. Bei Atemdepression ist unter Umständen eine künstliche Beatmung angezeigt.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie		Panzytopenie Agranulozytose Thrombozytopenie Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktion

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 5

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen				Hyperprolaktinämie	inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit Schlaflosigkeit	Psychotische Störung Depression	Verwirrheitszustand Verlust der Libido Verminderte Libido Unruhe		
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Erkrankung Hyperkinesie Kopfschmerzen	Tardive Dyskinesie Akathisie Bradykinesie Dyskinesie Dystonie Hypokinesie Erhöhter Muskeltonus Schwindel Somnolenz Tremor	Konvulsionen Parkinsonismus Sedierung Unwillkürliche Muskelkontraktionen	Malignes neuroleptisches Syndrom Motorische Funktionsstörung Nystagmus	Akinesie Zahnradphänomen Maskengesicht
Augenerkrankungen		Blickkrampf Sehstörungen	Verschwommen-sehen		
Herzerkrankungen			Tachykardie		Kammerflimmern Torsade de pointes Ventrikuläre Tachykardie Extrasystolen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Bronchospasmus	Larynxödem Laryngospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Übelkeit Obstipation Mundtrockenheit Hypersalivation			
Leber- und Gallenerkrankungen		Anomaler Leberfunktionstest	Hepatitis Ikterus		Akutes Leberversagen Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Photosensitive Reaktion Urtikaria Pruritus Hyperhidrose		Angioödem Exfoliative Dermatitis Leukozytoklastische Vaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Torticollis Muskelrigidität Muskelkrämpfe Muskuloskeletale Steifigkeit	Trismus Muskelzucken	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Neonatales Arzneimittelzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektile Dysfunktion	Amenorrhoe Galaktorrhoe Dysmenorrhoe Brustschmerz Beschwerden der Brust	Menorrhagie Menstruationsstörungen Sexuelle Funktionsstörung	Priapismus Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Hyperthermie Ödem Gangstörungen		Plötzlicher Tod Gesichtsödem Hypothermie
Untersuchungen		Gewichtszunahme Gewichtsverlust		QT-Verlängerung im EKG	

Das EKG und die Vitalfunktionen sollten ständig überwacht werden, bis das EKG wieder normal ist. Schwere Arrhythmien sind mit geeigneten antiarrhythmischen Maßnahmen zu behandeln.

Einem Blutdruckabfall und Kreislaufkollaps kann durch Anwendung von Infusionslösungen, Plasma oder konzentriertem Albumin und Vasopressoren wie Dopamin oder Noradrenalin entgegengewirkt werden. Adrenalin darf nicht angewendet werden, da es in Anwesenheit von Haloperidol eine starke Hypotonie verursachen kann.

Bei starken extrapyramidalen Reaktionen sollten Antiparkinson-Mittel vom Anticholinergika-Typ parenteral angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Antipsychotika; Butyrophenon-Derivate, ATC-Code: N05AD01.

Wirkmechanismus

Haloperidol ist ein Antipsychotikum aus der Substanzgruppe der Butyrophenone. Es ist ein starker zentral wirksamer D₂-Rezeptorantagonist und übt in den empfohlenen Dosen eine geringe Wirkung auf die alpha-1-Adrenozeptoren sowie keine antihistaminerge oder anticholinerge Wirkung aus.

Pharmakodynamische Wirkungen

Haloperidol unterdrückt Wahnvorstellungen und Halluzinationen, indem es die dopaminerge Signalgebung im mesolimbischen System blockiert. Die Blockade der zentralen Dopaminrezeptoren wirkt sich auf die Basalganglien (nigrostriatales System) aus. Haloperidol führt zu einer starken psychomotorischen Dämpfung, was die günstige Wirkung bei Manien und anderen Erregungszuständen erklärt.

Die Wirkung auf die Basalganglien ist wahrscheinlich die Ursache für unerwünschte extrapyramidal-motorische Störungen (Dystonie, Akathisie und Parkinsonismus).

Die antidopaminerge Wirkung von Haloperidol auf laktotrope Zellen im Hypophysenvorderlappen erklärt die Hyperprolaktinämie infolge einer Blockierung der Dopamin-vermittelten tonischen Hemmung der Prolaktinsekretion.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von Haloperidol nach Anwendung als Tablette oder Lösung zum Einnehmen beträgt 60 bis 70 %. Maximale Plasmakonzentrationen von Haloperidol nach oraler Anwendung werden in der Regel nach 2 bis 6 Stunden erreicht. Bei den Plasmakonzentrationen wurde eine hohe interindividuelle Variabilität beobachtet. Steady State wird innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn erreicht.

Verteilung

Die mittlere Plasmaproteinbindung von Haloperidol bei Erwachsenen beträgt etwa 88 bis 92 %. Die Plasmaproteinbindung zeigt eine hohe interindividuelle Variabilität. Wie das große Verteilungsvolumen (Mittel-

werte 8 bis 21 l/kg nach intravenöser Anwendung) zeigt, wird Haloperidol rasch in verschiedene Gewebe und Organe verteilt. Haloperidol überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Haloperidol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Die wichtigsten Abbauprozesse von Haloperidol beim Menschen sind Glucuronidierung, Reduktion von Ketonen, oxidative N-Dealkylierung und Bildung von Pyridin-Metaboliten. Es wird nicht angenommen, dass die Metaboliten von Haloperidol signifikant zu dessen Wirkung beitragen; allerdings macht der Reduktionsprozess etwa 23 % der Biotransformation aus, und eine Rückumwandlung des reduzierten Metaboliten in Haloperidol kann nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Cytochrom P450-Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 sind am Abbau von Haloperidol beteiligt. Bei Hemmung oder Induktion von CYP3A4 bzw. Hemmung von CYP2D6 kann der Abbau von Haloperidol beeinträchtigt sein. Ein Abfall der CYP2D6-Aktivität kann zu einem Anstieg der Haloperidol-Konzentrationen führen.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Haloperidol nach oraler Anwendung beträgt durchschnittlich 24 Stunden (Spanne der Mittelwerte 15 bis 37 Stunden). Die scheinbare Clearance von Haloperidol nach extravaskulärer Anwendung beträgt 0,9 bis 1,5 l/h/kg und ist bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern reduziert. Eine reduzierte CYP2D6-Aktivität kann zu einem Anstieg der Haloperidol-Konzentrationen führen. Die interindividuelle Variabilität (Variationskoeffizient, %) der Haloperidol-Clearance wurde in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Patienten mit Schizophrenie auf 44 % geschätzt. Nach intravenöser Anwendung von Haloperidol wurden 21 % der Dosis in den Fäzes und 33 % im Urin ausgeschieden. Weniger als 3 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Zwischen der Dosis von Haloperidol und den Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen besteht eine lineare Beziehung.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Haloperidol waren bei älteren Patienten höher als bei jungen Erwachsenen, welche dieselbe Dosis erhalten hatten. Ergebnisse aus kleinen klinischen Studien deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten die Clearance von Haloperidol reduziert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert ist. Die Ergebnisse liegen innerhalb der beobachteten Variabilität der Pharmakokinetik von Haloperidol. Daher wird bei älteren Patienten eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Haloperidol wurde nicht untersucht. Etwa ein Drittel

der Haloperidol-Dosis wird im Urin ausgeschieden, zumeist in Form von Metaboliten. Weniger als 3 % des angewendeten Haloperidols werden unverändert im Urin ausgeschieden. Es wird nicht angenommen, dass die Metaboliten von Haloperidol signifikant zu dessen Wirkung beitragen, allerdings kann eine Rückumwandlung des reduzierten Metaboliten in Haloperidol nicht völlig ausgeschlossen werden. Auch wenn eine beeinträchtigte Nierenfunktion wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Elimination von Haloperidol hat, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei schwerer Niereninsuffizienz, aufgrund der langen Halbwertszeit von Haloperidol und seinem reduzierten Metaboliten sowie der Möglichkeit einer Akkumulation Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund des hohen Verteilungsvolumens von Haloperidol und seiner starken Proteinbindung werden durch eine Dialyse nur geringe Mengen entfernt.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Haloperidol wurde nicht untersucht. Allerdings kann eine Leberfunktionsstörung signifikante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Haloperidol haben, da dessen Abbau vorwiegend in der Leber erfolgt. Daher sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung Dosisanpassungen vorzunehmen und die Anwendung muss mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Aus pädiatrischen Studien mit 78 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (Schizophrenie, psychische Störungen, Tourette-Syndrom, Autismus), die orale Haloperidol-Dosen bis maximal 30 mg/Tag erhielten, liegen begrenzte Daten zur Plasmakonzentration vor. In diese Studien waren hauptsächlich Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 17 Jahren eingeschlossen. Die zu verschiedenen Zeitpunkten und nach unterschiedlicher Behandlungsdauer gemessenen Plasmakonzentrationen waren entweder nicht nachweisbar oder betragen maximal 44,3 ng/ml. Wie bei den Erwachsenen wurde eine hohe interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen beobachtet. Bei Kindern bestand im Vergleich zu Erwachsenen eine Tendenz zu kürzeren Halbwertszeiten.

In zwei Studien mit Kindern, die mit Haloperidol gegen Tics und Tourette-Syndrom behandelt wurden, war ein positives Ansprechen mit Plasmakonzentrationen von 1 bis 4 ng/ml assoziiert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Therapeutische Konzentrationen

Basierend auf publizierten Daten aus mehreren klinischen Studien erfolgt das therapeutische Ansprechen bei den meisten Patienten mit akuter oder chronischer Schizophrenie bei Plasmakonzentrationen von 1 bis 10 ng/ml. Bei einer Untergruppe von Patienten können infolge einer hohen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Haloperidol höhere Konzentrationen erforderlich sein.

Bei Patienten in der ersten schizophrenen Episode kann das therapeutische Ansprechen bereits bei Konzentrationen von 0,6 bis 3,2 ng/ml erfolgen. Diese Schätzung beruht auf Messungen der besetzten D₂-Rezeptoren und der Annahme, dass ein Anteil an besetzten Rezeptoren von 60 bis 80 % am geeignetsten für das Erreichen des therapeutischen Ansprechens und die Begrenzung der extrapyramidalen Symptome ist. Im Durchschnitt werden Konzentrationen in diesem Bereich mit Tagesdosen von 1 bis 4 mg erreicht.

Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Haloperidol und der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung sollte die individuelle Haloperidol-Dosis auf Basis des Ansprechens des Patienten angepasst werden, wobei Daten zu berücksichtigen sind, die auf eine Latenzzeit von 5 Tagen bis zum Erreichen von 50 % des maximalen therapeutischen Ansprechens hindeuten. In Einzelfällen kann die Messung von Haloperidolkonzentrationen im Blut erwogen werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Das Risiko für eine QTc-Verlängerung steigt mit der Dosis und der Plasmakonzentration von Haloperidol an.

Extrapyramidale Symptome

Extrapyramidale Symptome können auch innerhalb des therapeutischen Bereichs auftreten, obwohl die Häufigkeit für gewöhnlich bei Dosen höher ist, die zu Konzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Nagetieren führte die Anwendung von Haloperidol zu einem Rückgang der Fertilität, einer begrenzten Teratogenität sowie zu embryo-toxischen Wirkungen.

In einer Kanzerogenitätsstudie zu Haloperidol wurde bei weiblichen Mäusen ein dosisabhängiger Anstieg von Hypophysenadenomen und Mammakarzinomen beobachtet. Diese Tumore werden möglicherweise durch anhaltenden Dopamin-D₂-Antagonismus und Hyperprolaktinämie verursacht. Die Relevanz dieser Befunde bei Nagetieren in Bezug auf das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

In verschiedenen publizierten *in-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass Haloperidol den kardialen hERG-Kanal blockiert. In mehreren *in-vivo*-Studien verursachte Haloperidol bei intravenöser Anwendung in einigen Tiermodellen eine signifikante QTc-Verlängerung. Die QTc-Verlängerung trat bei Dosen um 0,3 mg/kg auf, welche zu maximalen Plasmakonzentrationen führten, die mindestens 7- bis 14-mal höher waren als die therapeutischen Plasmakonzentrationen von 1 bis 10 ng/ml, die bei den meisten Patienten in klinischen Studien wirksam waren. Diese intravenös angewendeten Dosen, die zu QTc-Verlängerungen führten, verursachten keine Arrhythmien. In einigen tierexper-

imentellen Studien führten höhere intravenöse Haloperidol-Dosen ab 1 mg/kg zu QTc-Verlängerung und/oder ventrikulären Arrhythmien. Dies trat bei maximalen Plasmakonzentrationen auf, die mindestens 38- bis 137-mal höher waren als die therapeutischen Plasmakonzentrationen, die bei den meisten Patienten in klinischen Studien wirksam waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Sucrose
Talkum
hydriertes Baumwollsamensöl.

HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Talkum
hydriertes Baumwollsamensöl
Indigocarmin (E132).

HALDOL-Janssen 10 mg, Tabletten:

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (E341)
Maisstärke
Calciumstearat (Ph. Eur.)
Chinolingelb (E104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/Aluminium-Blisterpackungen

HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten:

Blisterpackungen mit 20, 30, 40, 50, 60, 100, 400 oder 500 Tabletten

HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten:

Blisterpackungen mit 20, 25, 30, 50, 60, 100, 150, 250 oder 300 Tabletten

HALDOL-Janssen 10 mg, Tabletten:

Blisterpackungen mit 20, 50, 60, 100 oder 150 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Tel.: 02137 / 955-955
www.janssen.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten:
6762187.00.00
HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten:
144.01.00
HALDOL-Janssen 10 mg, Tabletten:
144.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

HALDOL-Janssen 1 mg, Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Februar 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Februar 2008

HALDOL-Janssen 5 mg, Tabletten/ HALDOL-Janssen 10 mg, Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Dezember 1978
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt