

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Haldol®-Janssen Decanoat, Injektionslösung 50 mg/ml

Haldol®-Janssen Decanoat 3 ml, Injektionslösung 50 mg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 70,52 mg Haloperidoldecanoat (Ester), entsprechend 50 mg Haloperidol.

Sonstiger Bestandteil:

Enthält 15 mg Benzylalkohol pro ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Fast farblose bis leicht bernsteinfarbene, schwach viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe bei chronisch schizophrenen und maniformen Zuständen.

Haloperidoldecanoat darf nur bei Patienten angewendet werden, bei denen das Ausmaß der therapeutischen Wirksamkeit sowie die Nebenwirkungen einer oralen Therapie bekannt sind und bei denen eine adäquate orale Therapie mit einem Neuroleptikum nicht möglich ist.

Die 3-ml-Lösung darf nur bei Patienten verwendet werden, die auf 10 mg oder mehr Haloperidol pro Tag oder auf eine vergleichbare Dosis eines anderen Neuroleptikums eingestellt sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die Indikation, die individuelle Reaktionslage und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Sie werden ausschließlich vom Arzt festgelegt.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene:

Die als Normdosis erforderliche Injektionsmenge lässt sich annäherungsweise anhand der oralen Tagesdosis Haloperidol und/oder der äquivalenten Dosis anderer Neuroleptika bestimmen (Regel: das etwa 10–15-fache der oralen Tagesdosis Haloperidol in mg als Dosis der in 4-wöchentlichen Intervallen zu injizierenden Menge Haloperidoldecanoat).

Im Allgemeinen sind Anfangsdosen zwischen 50–150 mg Haloperidol (entspr. 1–3 ml Injektionslösung) ausreichend. Falls erforderlich, kann die Dosis bis auf 6 ml (entspr. 300 mg Haloperidol) in 4-wöchentlichen Intervallen erhöht werden.

In Einzelfällen, in denen darüber hinausgehende Mengen benötigt werden, ist statt einer Dosiserhöhung eine Verkürzung des Injektionsintervalls in Erwägung zu ziehen.

Ältere und geschwächte Patienten:

Es wird empfohlen, die Therapie mit niedrigen Dosen zu beginnen (z. B. 12,5–25 mg Haloperidol entspr. 0,25–0,5 ml Injektionslösung) und die Dosis entsprechend den individuellen Erfordernissen zu steigern.

Kinder:

Haloperidoldecanoat ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Hinweise:

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium und Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml sollten beide Arzneimittel so niedrig wie möglich dosiert werden.

Im Rahmen der Dosisanpassung und bei Exazerbation der psychotischen Symptome kann Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml mit weiteren Haloperidol-haltigen Darreichungsformen (oral oder parenteral) kombiniert werden.

Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml darf nicht intravenös verabreicht werden.

Art und Dauer der Anwendung

Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml wird im Allgemeinen in 4-wöchentlichen Abständen tief intramuskulär injiziert und ist für die Langzeittherapie bestimmt.

Patienten, die auf Antikoagulanzen eingestellt sind, dürfen wegen der Blutungsneigung nicht mit der i.m.-Applikationsform Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml behandelt werden.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild und dem individuellen Verlauf. Dabei ist die niedrigste notwendige Erhaltungsdosis anzustreben. Über die Notwendigkeit einer Fortdauer der Behandlung ist laufend kritisch zu entscheiden.

Nach einer längerfristigen Therapie muss der Abbau der Dosis in sehr kleinen Schritten über einen großen Zeitraum hinweg erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Butyrophenone, gegen Sesamol oder einen der sonstigen Bestandteile
- Parkinson-Krankheit
- aus der Anamnese bekanntem malignen Neuroleptika-Syndrom nach Haloperidol.

Patienten, die auf Antikoagulanzen eingestellt sind, dürfen wegen der Blutungsneigung nicht mit der i.m.-Applikationsform Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml behandelt werden.

Kinder dürfen nicht mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- akuter Intoxikation durch Alkohol, Opioide, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka
- Leber- oder Niereninsuffizienz

- Hypokaliämie/Elektrolytstörungen
- Bradykardie
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- Risikofaktoren für verlängertes QT-Intervall, wie angeborenes langes QT-Syndrom oder andere klinisch signifikante kardiale Störungen (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien), QT-Verlängerung in der Familienanamnese, gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie/Elektrolytstörungen hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5)
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren
- depressiver Erkrankung
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- aus der Anamnese bekanntem malignen Neuroleptika-Syndrom nach Anwendung anderer Neuroleptika (siehe Abschnitt 4.8)
- hirnorganischen Erkrankungen oder Epilepsie
- Hyperthyreose (s. u.).

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen

Die Daten zweier großer Anwendungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz-Erkrankungen, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht mit Antipsychotika Behandelten ausgesetzt sind. Anhand der vorliegenden Studiendaten kann eine genaue Höhe dieses Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Haldol-Janssen Decanoat ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenz-Erkrankungen zusammenhängen, zugelassen.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten cerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhtes Risiko für unerwünschte cerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Risikoerhöhung führt, ist unbekannt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung auch bei der Anwendung anderer Antipsychotika oder bei anderen Patientengruppen auftritt. Haldol-Janssen Decanoat sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Thromboembolie-Risiko

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet 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 Decanoat identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Patienten mit Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler

Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Haloperidol und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.

Vor einer Behandlung mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml nur bei zwingender Indikation und unter häufigen Blutbildkontrollen erfolgen. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Auch die Nieren- und Leberfunktion sowie die Kreislaufsituation (einschl. EKG-Ableitung) sind in regelmäßigen Abständen während der Therapie zu überwachen. Ein Ausgangs-EKG sowie -EEG sollten für spätere Verlaufskontrollen vorliegen.

Kardiovaskuläre Effekte

Häufig treten, insbesondere zu Beginn der Behandlung, Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation sowie eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auf. Mitunter wurde über Tachykardie berichtet.

Sehr selten wurde während der Anwendung von Haloperidol über eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG und/oder ventrikuläre Arrhythmien/Torsades de pointes berichtet, des Weiteren über seltene plötzliche Todesfälle. Dies kann bei der Verabreichung hoher Dosen und bei prädisponierten Patienten häufiger auftreten. Im Falle der genannten EKG-Befunde ist die Behandlung mit Haloperidol abzubrechen.

Bei Patienten, die Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (langes QT-Syndrom, Hypokaliämie, Elektrolytstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, QT-Verlängerung in der Familienanamnese) aufweisen, oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern (siehe Abschnitt 4.5), ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn Haloperidol parenteral angewendet wird. Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien kann bei höherer Dosierung oder bei parenteraler Gabe, besonders bei intravenöser Verabreichung, erhöht sein.

Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml darf nicht intravenös verabreicht werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Unter der Behandlung mit Neuroleptika kann es zu einem lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndrom kommen (Fieber über 40°C, Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseinstörung bis zum Koma), das ein sofortiges Absetzen der Medikation erfordert. Die Häufigkeit dieses Syndroms wird mit 0,07–2,2% angegeben. In einem solchen Fall sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

Bei hohem Fieber und Muskelstarre ist daher an ein malignes neuroleptisches Syndrom zu denken, das nicht selten als Kataktonie fehlinterpretiert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender

Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Die Patienten sollten angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen – insbesondere wenn diese Symptome innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Haloperidol-Therapie auftreten – keine Selbstmedikation mit Analgetika o. ä. durchzuführen, sondern sofort ihren behandelnden Arzt aufzusuchen.

Tardive Dyskinesien

Nach zumeist längerer Therapie mit hohen Dosen oder nach Abbrechen der Therapie kann es zur Manifestation von **Spätdyskinesien** kommen (anhaltende, vielfach irreversible hyperkinetische Syndrome mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen vor allem im Bereich von Kiefer- und Gesichtsmuskulatur, aber auch athetoide und ballistische Bewegungen der Extremitäten). Eine gesicherte Therapie dieser Symptome ist derzeit nicht bekannt.

Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im linguale und digitalen Bereich ist unbedingt zu achten und das Beenden der Neuroleptikatherapie in Erwägung zu ziehen. Bei Behandlung mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml über längere Zeit können Spätdyskinesien maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten.

Obgleich die Prävalenz von Spätdyskinesien noch nicht hinreichend erforscht ist, scheint es so, dass ältere Patienten, insbesondere ältere Frauen, dafür besonders prädisponiert sind. Das Risiko der Spätdyskinesien und besonders das der Irreversibilität nimmt vermutlich mit der Therapiedauer und der Höhe der neuroleptischen Dosierung zu. Allerdings kann sich eine Spätdyskinesie auch schon nach kurzer Behandlungsdauer und niedriger Dosierung entwickeln. Die neuroleptische Behandlung selbst kann die Symptome einer beginnenden Spätdyskinesie zunächst maskieren. Nach Absetzen der Medikation tritt diese dann sichtbar in Erscheinung.

Extrapyramidale Symptome

Wie bei allen Neuroleptika kann es zu extrapyramidalen Symptomen kommen, z. B. Tremor, Rigidität, Hypersalivation, Bradykinesie, Akathisie, akute Dystonie.

Sehr häufig kommt es während der Behandlung mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml – vor allem in den ersten Tagen und Wochen nach Injektion – zu **Frühdyskinesien**. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten im Allgemeinen später auf.

Beim Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder eine Behandlung mit einem anticholinergen Antiparkinsonmittel erforderlich. Diese Medikation sollte jedoch nur im Bedarfsfall und nicht routinemäßig durchgeführt werden. Falls eine Antiparkinson-Medikation erforderlich ist, deren Exkretion schneller erfolgt als diejenige von Haloperidol, kann es zur Vermeidung des Auftretens oder der Verschlechterung extrapyramidal-motorischer Symptome notwendig sein, diese Antiparkinson-Medikation auch nach dem Absetzen von Haldol-Janssen Deca-

noat/- 3 ml weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkinson-Medikamenten ist zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung der **Akathisie** ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden, bei Erfolglosigkeit kann ein Therapieversuch mit Sedativa, Hypnotika oder Beta-Rezeptorenblockern durchgeführt werden.

Krampfanfälle/Konvulsionen

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Hirngefäßerkrankungen und Neigung zu Krampfanfällen (anamnestisch, z. B. bei Alkoholverzehr), da Haloperidol die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen senkt und Grand-mal-Anfälle auftreten können. Patienten mit Epilepsie sollten nur unter Beibehaltung der antikonvulsiven Therapie mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml behandelt werden.

Leber- und Gallenwege

Da Haloperidol in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten. Isolierte Fälle von Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis, meist cholestatisch, wurden berichtet.

Endokrinum

Thyroxin kann die Nebenwirkungsrate von Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml steigern. Eine antipsychotische Therapie soll bei Patienten mit Hyperthyreose nur mit großer Vorsicht durchgeführt werden und muss therapeutisch begleitet werden, um einen euthyroiden Status zu erreichen.

Hormonelle Auswirkungen antipsychotischer Neuroleptika beinhalten Hyperprolaktinämie, die Galaktorrhoe, Gynäkomastie und Oligo- oder Amenorrhoe verursachen kann. Experimente an Gewebekulturen sprechen dafür, dass etwa ein Drittel menschlicher Brusttumoren in vitro prolaktinabhängig sind. Obwohl aussagefähige klinische oder epidemiologische Studien noch nicht vorliegen, wird bei einschlägiger Vorgeschichte Vorsicht angeraten.

Sehr selten wurden Fälle von Hypoglykämie und dem Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon berichtet.

Zusätzlich zu berücksichtigende Umstände

Wie bei allen antipsychotischen Arzneimitteln sollte Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml bei schweren depressiven Erkrankungen nicht allein eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose kann Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Makrolid-Antibiotika, Antihistaminika), die zu Elektrolytstörungen führen (z. B. be-

stimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Haloperidol hemmen können (z. B. Cimetidin, Fluoxetin), ist zu vermeiden.

Haloperidol wird auf mehreren Wegen, einschließlich Glucuronidierung und des Cytochrom-P450-Enzymsystems (insbesondere CYP 3A4 oder CYP 2D6), metabolisiert. Eine Inhibierung dieser Abbauewege durch andere Arzneimittel kann zu erhöhten Haloperidolkonzentrationen und einem erhöhten Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen einschließlich eines verlängerten QT-Intervalls führen. In pharmakokinetischen Studien wurden leicht bis mäßig erhöhte Haloperidolkonzentrationen berichtet, wenn Haloperidol gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet wurde, die Substrate oder Inhibitoren der CYP 3A4- oder CYP 2D6-Isoenzyme sind, wie Itraconazol, Nefazodon, Buspiron, Venlafaxin, Alprazolam, Fluvoxamin, Chinidin, Fluoxetin, Sertralin, Chlorpromazin und Promethazin. Eine Abnahme der CYP 2D6-Enzymaktivität kann zu erhöhten Haloperidolkonzentrationen führen. Verlängerungen des QTc-Intervalls wurden bei der gemeinsamen Anwendung von Haloperidol mit den metabolischen Inhibitoren Ketoconazol (400 mg/Tag) und Paroxetin (20 mg/Tag) beobachtet. Es kann notwendig sein, die Haloperidoldosis zu reduzieren.

Wirkung von Haloperidol, auf andere Arzneimittel

Bei kombinierter Anwendung mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (Schlafmittel, Schmerzmittel, andere Psychopharmaka, Antihistaminika) kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen.

Eine durch Polypeptid-Antibiotika (z. B. Capreomycin, Colistin, Polymyxin B) hervorgerufene Atemdepression kann durch Haloperidol verstärkt werden.

Haloperidol ist ein Inhibitor des Enzyms CYP 2D6. Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva und Haloperidol führt zu einem Anstieg der Antidepressiva-Plasmaspiegel – es muss mit einer erhöhten Toxizität beider Wirkstoffe (anticholinerge Wirkung, Absenken der Krampfschwelle, insbesondere aber mit kardialen Effekten [QT-Intervall-Verlängerung]) gerechnet werden. Aus diesem Grunde wird von dieser Kombination abgeraten.

Durch die Wirkung von Haloperidol auf die Alpha-Adrenorezeptoren ergeben sich folgende Wechselwirkungen:

Stimulanzien vom Amphetamin-Typ: Der stimulierende Effekt des Amphetamins wird vermindert, der antipsychotische Effekt von Haloperidol kann durch Wirkung an den Dopamin-Rezeptoren vermindert sein. Epinephrin: Paradoxe Hypotension, Tachykardie.

Dopamin: Die periphere Vasodilatation (z. B. A. renalis) bzw. bei hoher Dosis Vaso-konstriktion kann durch Haloperidol antagonisiert werden.

Die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Haloperidol verstärkt werden. In der Kombination mit Methyl dopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.

Haloperidol kann die Wirkung von Adrenalin und anderen sympathomimetischen Substanzen antagonisieren und so die blutdrucksenkende Wirkung adrenerg-blockierender Substanzen wie Guanethidin umkehren.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Levodopa oder Dopaminagonisten kann deren Wirkung abgeschwächt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Haloperidol und Arzneimitteln, die eine anticholinerge Wirkung besitzen (wie z. B. Atropin, Biperiden), kann diese Wirkung verstärkt werden. Dies kann sich in Sehstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, beschleunigtem Herzschlag, Verstopfung, Beschwerden beim Wasserlassen, Störungen der Speichelsekretion, Sprechblockade, Gedächtnisstörungen oder vermindertem Schwitzen äußern.

Unter der Therapie mit Haloperidol ist die Wirkung von Disulfiram bei gleichzeitigem Alkoholgenuß abgeschwächt.

Aufgrund von Wechselwirkungen mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln ist bei einer gleichzeitig durchgeführten Antikoagulationstherapie die regelmäßige Kontrolle des Gerinnungsstatus in kürzeren Abständen angezeigt. Es wurde von einem antagonistischen Effekt auf das Antikoagulans Phenindion berichtet.

Wegen der durch Haloperidol hervorgerufenen Prolaktinerhöhung kann die Reaktion auf die Anwendung von Gonadorelin abgeschwächt werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Haloperidol

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder Phenytoin sowie durch Rauchen kann der Blutspiegel von Haloperidol aufgrund von Enzyminduktion signifikant gesenkt werden und so zu einer Abschwächung der Haloperidolwirkung führen. Deshalb sollte, wenn erforderlich, während der kombinierten Behandlung eine Anpassung der Haldol-Janssen-Decanoat-Dosis vorgenommen werden. Nach Beendigung der Gabe dieser Arzneimittel kann eine Reduzierung der Dosierung von Haldol-Janssen Decanoat notwendig sein.

Natriumvalproat, ein Inhibitor der Glucuronidierung, beeinflusst die Plasmakonzentration von Haloperidol nicht.

Weitere Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Haloperidol kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium kann es selten zu neurotoxischen Symptomen mit Bewusstseinsstörungen und Körpertemperaturerhöhung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Einnahme von Lithium zu EEG-Veränderungen, vermehrten extrapyramidal-motorischen Störungen sowie Müdigkeit, Zittern und Mundtrockenheit führen. Es bleibt unklar, ob es sich hier um ein einheitliches Krankheitsbild handelt oder ob die Symptome auf ein malignes Neuroleptika-Syndrom und/oder Lithium-Neurotoxizität zurückzuführen sind. Trotzdem sollte bei

Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Haloperidol behandelt werden, bei Anzeichen von Neurotoxizität die Medikation sofort beendet werden.

Bei kombinierter Anwendung von Neuroleptika und anderen Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid) kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen Wirkungen kommen.

Bei der Behandlung von Kokain-intoxizierten Drogenabhängigen mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen Wirkungen kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Haldol-Janssen Decanoat/- 3 ml sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Daher sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest vorgenommen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft erforderlich werden, müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, da über die Sicherheit von Haloperidol in der Schwangerschaft keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität wie Malformationen und biochemische Veränderungen des Gehirns gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Antipsychotika (einschließlich Haloperidol) während des letzten Trimenons der Schwangerschaft besteht für die Neugeborenen ein Risiko für extrapyramidale und/oder Entzugssymptome unterschiedlicher Ausprägung. Die Symptome bei den Neugeborenen können Agitiertheit, erhöhte oder verminderten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen beim Stillen oder Füttern einschließen. Daher sollten Neugeborene auf diese Symptome hin sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Haloperidol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Kindern, deren Mütter Haloperidol erhalten hatten, wurden extrapyramidale Symptome beobachtet. Daher sollte unter einer Haloperidol-Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

Nach Haloperidol-Gabe wurde die Fertilität weiblicher Mäuse und Ratten sowie die Fertilität männlicher Hunde und Ratten vermindert (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die

Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße zu Beginn der Behandlung und im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten – zumindest während der ersten Phase der Behandlung – ganz unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nachstehend findet sich eine Auflistung der in klinischen Studien und nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen nach Systemorgan-klasse und Häufigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	extrapyramidale Störungen
Häufig:	Tremor Parkinsonismus Somnolenz Maskengesicht Akathisie Sedation
Gelegentlich:	Kopfschmerz
Sehr selten:	Krampfanfall
Nicht bekannt:	Akinesie Dyskinesie Hypertonie Dystonie Zahnradphänomen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Mundtrockenheit Obstipation Hypersalivation
Gelegentlich:	Erbrechen Übelkeit Diarrhö Appetitverlust Sodbrennen Dyspepsie
Sehr selten:	paralytischer Ileus

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Depression Insomnie
Sehr selten:	psychotische Störung Agitation Verwirrtheit

Augenerkrankungen

Nicht bekannt:	verschwommenes Sehen Sehstörungen oculogyrische Krise
-----------------------	---

Herzerkrankungen

Sehr selten:	Torsade de pointes Kammerflimmern
---------------------	--------------------------------------

ventrikuläre Tachykardie
Extrasystolen

Nicht bekannt: Tachykardie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig:	Muskelrigidität
Sehr selten:	Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig:	sexuelle Dysfunktion
Sehr selten:	Priapismus Gynäkomastie

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten:	Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons
---------------------	---

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:	Agranulozytose Panzytopenie Thrombozytopenie Leukopenie Neutropenie
---------------------	---

Nicht bekannt: Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:	anaphylaktische Reaktion, Hypersensibilität
---------------------	--

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:	Hypoglykämie
---------------------	--------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten:	Bronchospasmus Laryngospasmus Larynxödem Dyspnoe
---------------------	---

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:	akutes Lebersversagen Hepatitis Cholestase Ikterus anomaler Leberfunktionstest
---------------------	--

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:	leukozytoklastische Vaskulitis exfoliative Dermatitis Urtikaria photosensitive Reaktion Hautausschlag Pruritus Hyperhidrose
Gelegentlich:	allergische Hautreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten:	Harnretention
---------------------	---------------

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt:	Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom
-----------------------	---------------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Reaktion am Verabreichungsort
Sehr selten:	plötzlicher Tod Gesichtsödem Ödem Hypothermie Hyperthermie Abszess am Verabreichungsort

Untersuchungen

Häufig:	Gewichtszunahme
----------------	-----------------

Sehr selten: Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm
Gewichtsabnahme

Wie bei anderen Antipsychotika auch wurde über Fälle von venösen Thromboembolien, einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Beinvenenthrombose, berichtet (Häufigkeit nicht bekannt).

Nachfolgend sind zusätzliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien bei Verwendung anderer Darreichungsformen von Haloperidol beobachtet wurden, aufgelistet:

Endokrine Erkrankungen

Hyperprolaktinämie

Psychiatrische Erkrankungen

verminderte Libido, Libidoverlust, Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems

Malignes neuroleptisches Syndrom, tardive Dyskinesie, Bradykinesie, Schwindel, Hyperkinesie, Hypokinesie, motorische Dysfunktion, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Nystagmus

Gefäßerkrankungen

Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Trismus, Torticollis, Muskelkrämpfe, musculoskelettale Steifigkeit, Muskelzucken

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen, erektile Dysfunktion, Brustbeschwerden, Brustschmerzen, Dysmenorrhoe, Menorrhagie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gangstörungen

Andere ZNS-Effekte:

Müdigkeit kann insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten, aber auch Erregung, Benommenheit, depressive Verstimmung (insbesondere bei Langzeittherapie), Lethargie, Schwindelgefühl, delirante Symptome (insbesondere bei Kombination mit anticholinerg wirkenden Substanzen) oder zerebrale Krampfanfälle, Regulationsstörungen der Körpertemperatur sowie Sprach-, Gedächtnis- und Schlafstörungen.

Vegetatives Nervensystem:

Gelegentlich kann es bei hoher Dosierung zu vegetativen Symptomen kommen wie Akkommodationsstörungen, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Miktionsstörungen.

Ferner sind beschrieben:

Hyponatriämie, Haarausfall, Störungen des Atemrhythmus, Bronchopneumonie und Pigmenteinlagerungen in Cornea und Linse.

Selten werden lokale Irritationen oder entzündliche Infiltrationen an der Injektionsstelle beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten. Sesamol kann selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Wegen der relativ großen therapeutischen Breite treten Intoxikationen im Allgemeinen nur bei stärkerer Überdosierung auf.

Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung können insbesondere die in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen, in Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis, verstärkt auftreten:

- extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen
- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- zerebrale Krampfanfälle
- Hyperthermie oder Hypothermie
- kardiovaskulär: Hypotension, aber auch Hypertension, Tachykardie oder Bradykardie, EKG-Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, Herz- und Kreislaufversagen
- anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Verringerung der Darmmotilität, Harnretention
- respiratorische Komplikationen: Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Zyanose, Pneumonie.

Maßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten.

Komatöse Patienten sollten intubiert werden. Eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann eine Intubation erschweren, in diesem Fall kann ein kurz wirksames Muskelrelaxanz angewendet werden.

Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch: Zum Einsatz können Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Medikamente (kein Adrenalin!) und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen u. U. Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen.

EKG und Vitalfunktionen sind zu überwachen, bis das EKG normalisiert ist. Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Haloperidol eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht. Auch Betablocker sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.

Bei schweren extrapyramidalen Symptomen Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i. v.; u. U. kann es erforderlich sein, die Antiparkinson-Medikation über mehrere Wochen zu verabreichen.

Hohes Fieber sollte mit Antipyretika, ggf. mit Eisbädern, eine Hypothermie durch langsame Erwärmung behandelt werden.

Bei Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.

Auf Grund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Haloperidol-Vergiftungen wenig hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Butyrophenon-Derivate, Depot-Neuroleptikum

ATC-Code: N05AD01

Wirkmechanismus

Haloperidol ist ein stark wirksames Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone. Haloperidoldecanoat ist der Dekansäureester des Haloperidols, der, in Sesamöl gelöst, ins Muskelgewebe verabreicht wird. Aus diesem Depot wird der Wirkstoff Haloperidol durch Esterasen allmählich freigesetzt. Haloperidol bewirkt vor allem eine Blockade der Dopaminrezeptoren und verringert dadurch die Wirkung von Dopamin als Überträgersubstanz. Haloperidol weist eine hohe Affinität zu D₂-Rezeptoren auf. Bei chronischer Gabe kann es zu einer Überempfindlichkeit der Dopaminrezeptoren in bestimmten Regionen kommen („supersensitivity“, „up-regulation“).

Weniger ausgeprägt als die dopaminantagonistische Wirkung ist die Wirkung auf die Serotonin- (5-HT_{1A}- und 5HT₂-), (Sigma-) Opioid-Rezeptoren und die α -Adrenorezeptoren ($\alpha_1 > \alpha_2$). Erst in sehr hohen Dosen hat Haloperidol auch eine anticholinerge und eine H₁-antihistaminerge Wirkung.

Klinische Wirksamkeit

Das klinische Wirkprofil ist charakterisiert durch antipsychotische Wirkungen (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich- und Denkstörungen, Dämpfung psychomotorischer und katatonen Erregung, affektiver Gespanntheit sowie manischer Verstimmung und Antriebssteigerung).

Außerdem wirkt Haloperidol sedierend (aber nicht hypnotisch), therapeutisch günstig bei bestimmten hyper- und dyskinetischen Syndromen und hat einen antiemetischen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Injektion von Haloperidoldecanoat wird der Dekansäureester des Haloperidols aus der öligen Lösung freigesetzt und durch Esterasen in Haloperidol und Dekansäure hydrolytisch gespalten, freies Haloperidol wird langsam und gleichmäßig freigesetzt. Die Plasmakonzentration steigt allmählich an. Bereits nach 1 Stunde kann Haloperidol im Plasma nachgewiesen werden. Spitzenplasmakonzentrationen von Haloperidol wurden zwischen dem 3. und 9. Tag nach Depotinjektion gemessen, bei geriatrischen Patienten z. T. erheblich früher. Die Pharmakokinetik von Haloperidoldecanoat nach einer intramuskulären Injektion ist dosisabhängig. Der Zusammenhang zwischen Dosis und Haloperidol-Plasmakonzentration ist annähernd linear für Dosen unter 450 mg.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 15–35 l/kg KG. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 92 %. Haloperidol überwindet die Blut-Hirn-Schranke.

Metabolismus

Haloperidol wird auf mehreren Wegen einschließlich Glucuronidierung und des Cytochrom-P450-Systems (vor allem CYP 3A4 oder CYP 2D6) fast vollständig in der Leber metabolisiert. Hauptabbaupfad ist die Spaltung der N-haltigen Seitenkette durch oxidative Entalkylierung (CYP3A4) und anschließende β -Oxidation der carboxylierten Seitenkette. Im Urin findet man daher 4-Fluorbenzoylpropionsäure und 4-Fluorphenylelessigsäure als pharmakologisch inaktive Metaboliten.

Im Urin und im Serum ist auch an der Keto-Gruppe reduziertes Haloperidol mit schwacher antipsychotischer Wirkung gefunden worden.

Der Metabolismus von Haloperidol wird durch enzyminduzierende Substanzen (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) beschleunigt.

Elimination

Die Absorptionshalbwertszeit beträgt etwa 18 Tage, die Eliminationshalbwertszeit etwa 3 Wochen, nachdem Spitzenplasmakonzentrationen erreicht wurden. Haloperidol wird im Urin (40 %) und in den Fäzes (60 %) ausgeschieden. Ca. 1 % der Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetik multipler Dosen

Bei vierwöchigen Injektionsabständen werden Steady-state-Plasmakonzentrationen in der Regel während des 2. oder 4. Behandlungsmonats erreicht.

Therapeutische Plasmakonzentrationen

Es wird angenommen, dass Haloperidol-Plasmakonzentrationen in einem Bereich von 4 µg/l bis zu einem oberen Limit von 20 bis 25 µg/l für einen klinischen Effekt erforderlich sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxische Wirkungen von Haloperidol betreffen vorwiegend das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (siehe Abschnitt 4.9). Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante toxische Effekte.

Mehrere *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests zur Mutagenität von Haloperidol erbrachten keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen auf ein tumorverzeugendes Potential von Haloperidol ergaben bei Ratten keine Hinweise auf Kanzerogenität. Bei Mäusen wurden in der Gruppe mit hoher Dosierung vermehrt Mammatumoren, Hypophysentumoren sowie insgesamt vermehrt Neoplasien beobachtet. Mammatumore können die Folge erhöhter Prolaktinkonzentrationen im Blut sein. Zahlreiche Neuroleptika rufen auch beim Menschen eine Hyperprolaktinämie hervor.

Haloperidol passiert die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Bei Maus und Hamster erwies sich Haloperidol als teratogen, bei der Ratte zeigte es embryo- und fetotoxische Wirkungen. Die Behandlung mit Haloperidol während der Peri-/Postnatalphase führte bei der Ratte zu Verhaltensveränderungen.

Nach Haloperidol-Gabe wurde die Fertilität weiblicher Mäuse und Ratten sowie die

Fertilität männlicher Hunde und Ratten beeinträchtigt.

Haloperidol blockiert exprimierte HERG-Kanäle in vitro im oberen nanomolaren Konzentrationsbereich, der unter therapeutischen Bedingungen im Plasma erreicht werden kann. Diese Kanäle sind für die Repolarisation im Herz verantwortlich. Haloperidol hat daher das Potential zur Auslösung bestimmter Formen von Kammerherzrhythmusstörungen (Torsades de pointes).

Im Rahmen von *in-vivo*-Untersuchungen verursachte in einigen Tiermodellen die intravenöse Haloperidolgabe eine signifikante QTc-Verlängerung. Die Dosierungen betrugen ca. 0,3 mg/kg KG i. v., die in maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) resultierten, welche 3- bis 7-fach höher waren als die therapeutischen Plasmaspiegel von 4 bis 20 µg/l beim Menschen. Diese intravenös verabreichten Dosierungen, unter denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet wurde, verursachten keine Arrhythmien.

In manchen Untersuchungen riefen höhere intravenöse Dosen Haloperidol von 1 bis 5 mg/kg KG QTc-Verlängerungen und/oder ventrikuläre Arrhythmien hervor. In diesem Fall waren die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) 19- bis 68-fach höher als die therapeutischen Plasmaspiegel beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
Sesamöl

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch der Durchstechflasche ist die Injektionslösung noch 1 Monat haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht unter + 8°C lagern.
Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Haldol-Janssen Decanoat, Injektionslösung 50 mg/ml:

Originalpackungen:

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung
5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
1 Durchstechflasche zu 10 ml Injektionslösung
Klinikpackung:
10 Durchstechflaschen zu 10 ml Injektionslösung

Haldol-Janssen Decanoat 3 ml, Injektionslösung 50 mg/ml:

Originalpackungen:

1 Ampulle zu 3 ml Injektionslösung
5 Ampullen zu 3 ml Injektionslösung
Klinikpackung:
50 (10 × 5) Ampullen zu 3 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
41457 Neuss
Telefon: (02137) 955-955
Internet: www.janssen-cilag.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Haldol-Janssen Decanoat, Injektionslösung
50 mg/ml: 144.00.02
Haldol-Janssen Decanoat 3 ml, Injektionslösung 50 mg/ml: 144.01.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.06.1981/17.08.2001

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt