

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Haloperidol-ratiopharm® 5 mg
Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Haloperidol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur akuten Intervention oder wenn eine orale Therapie nicht möglich ist, bei

- akuten und chronischen schizophrenen Syndromen
- psychomotorischen Erregungszuständen psychotischer Genese

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Haloperidol-ratiopharm® 5 mg Injektionslösung** wird nur zur intramuskulären Injektion empfohlen.

Die Dosierung, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation und die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Generell sollte die niedrigste noch wirksame Dosis gegeben werden.

Für die ambulante Therapie wird ein Behandlungsbeginn mit langsam ansteigender Dosierung empfohlen, wobei Wirkung und Nebenwirkungen gegeneinander abzuwägen sind. Bei stationärer Behandlung kann auch mit höheren Dosen begonnen werden, um eine rasche Wirkung zu erreichen. Abrupte starke Dosisänderungen erhöhen das Nebenwirkungsrisiko. Nach einer längerfristigen Therapie muss der Abbau der Dosis in sehr kleinen Schritten über einen großen Zeitraum hinweg erfolgen.

Die im Folgenden angeführten Tagesdosen gelten als Richtwerte. Die Tagesdosis kann auf 1 bis 3 Einzeldosen verteilt werden, bei höheren Dosierungen auch auf häufigere Einzeldosen.

Soweit nicht anders verordnet, bei akuten und chronischen schizophrenen Syndromen und psychomotorischen Erregungszuständen:

Beginn mit 5 mg Haloperidol intramuskulär, bei Bedarf stündlich bis eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht ist. Eine Tagesdosis von 20 mg Haloperidol sollte nicht überschritten werden.

Nach Abklingen der akuten Krankheitszeichen sollte die Weiterbehandlung mit oralen Darreichungsformen erfolgen.

Dosierung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Hirnleistungsstörungen, kann im Allgemeinen mit niedrigeren Dosen eine Wirkung erzielt werden.

Beginn mit Einzeldosen von 0,5–1,5 mg Haloperidol.

Ältere Patienten können bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Nebenwirkungen entwickeln. Die Häufigkeit von Spätdyskinesien ist erhöht. Auch die sedierende Wirkung und der anticholinerge Effekt sind bei älteren Patienten stärker ausgeprägt. Hypotonien können häufiger auftreten. Es werden Tagesdosen empfohlen, die 5 mg Haloperidol nicht überschreiten.

Bei der Behandlung mit Antikoagulantien darf Haloperidol nicht intramuskulär injiziert 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.

Hinweis bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium:

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium und Haloperidol sollten beide Arzneimittel so niedrig wie möglich dosiert werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Haloperidol-ratiopharm® 5 mg Injektionslösung** bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Haloperidol-ratiopharm® 5 mg Injektionslösung darf **NICHT** angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Butyrophenone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Parkinson-Krankheit
- Aus der Anamnese bekanntem malignen Neuroleptika-Syndrom nach Haloperidol
- Kindern und Jugendlichen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Haloperidol 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
- 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.

Aufgrund dieser Risiken ist im Einzelfall durch den behandelnden Arzt zu prüfen, ob Haloperidol zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit Demenzerkrankungen zusammenhängen, angewendet werden soll.

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten zerebrovaskulären Ereignissen

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien mit an Demenz erkrankten Patienten, die mit einigen atypischen Antipsychotika behandelt wurden, wurde ein etwa um das dreifache erhöhte Risiko für unerwünschte zerebrovaskuläre 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. Haloperidol sollte daher bei Patienten, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten/Pflegepersonal sollte(n) dazu angehalten werden, dass sie Anzeichen für ein mögliches zerebrovaskuläres Ereignis wie plötzliche Erschlaffung, Taubheit in Gesicht, Armen oder Beinen sowie Sprach- oder Sehstörungen unverzüglich an den behandelnden Arzt berichten sollen. Unverzüglich sind alle Behandlungsmöglichkeiten oder ein Abbruch der Therapie mit Haloperidol in Betracht zu ziehen.

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 Haloperidol identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Patienten mit Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen nach Gabe von Haloperidol und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.

Vor einer Behandlung mit Haloperidol ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten

darf eine Behandlung mit Haloperidol 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. Bei einigen Patienten wurde über Tachykardie berichtet.

Sehr selten wurde während der Anwendung von Haloperidol über eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG und/oder ventrikuläre Arrhythmien/Torsade de pointes berichtet, des Weiteren 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, ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn Haloperidol parenteral angewendet wird. Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien kann bei höherer Dosierung (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9) oder bei parenteraler Gabe, besonders bei intravenöser Verabreichung, erhöht sein. Bei intravenöser Verabreichung von Haloperidol sollte ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden.

Haloperidol-ratiopharm® 5 mg Injektionslösung wird nur zur intramuskulären Injektion empfohlen.

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, Bewusstseinsstrübung 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 athetische und ballistische Bewegungen der Extremitäten). Eine gesicherte Therapie dieser Symptome ist derzeit nicht bekannt.

Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im lingualen und digitalen Bereich ist unbedingt zu achten und das Beenden der Neuroleptikatherapie in Erwägung zu ziehen. Bei Behandlung mit Haloperidol 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 Haloperidol – vor allem in den ersten Tagen und Wochen – zu Früh dyskinesien. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten im Allgemeinen später auf.

Beim Auftreten von Früh dyskinesien 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 Haloperidol weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Haloperidol und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkin-

son-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 Alkoholverzug), 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 Haloperidol 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 Haloperidol 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

Bei Schizophrenie kann das Ansprechen auf die Behandlung mit antipsychotischen Arzneimitteln verzögert einsetzen. Ebenso können die Symptome nach Absetzen der Medikation einige Wochen oder Monate nicht erkennbar sein. Nach abruptem Absetzen hoher Dosen antipsychotischer Arzneimittel wurden in sehr seltenen Fällen akute Entzugssymptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit berichtet. Es kann zu einem Rezidiv kommen und ein allmähliches Absetzen wird empfohlen.

Wie bei allen antipsychotischen Arzneimitteln sollte Haloperidol bei schweren depressiven Erkrankungen nicht allein eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose kann Haloperidol mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Verfügbare Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen weisen auf ein Risiko

für extrapyramidale Symptome, einschließlich tardive Dyskinesien, und Sedierung hin. Es liegen keine Langzeit-Daten zur Sicherheit vor.

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. bestimmte 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 zentral-dämpfenden 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 Vaskonstriktion 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 Haloperidol-Dosis vorgenommen werden. Nach Beendigung der Gabe dieser Arzneimittel kann eine Reduzierung der Dosierung von Haloperidol 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 Haloperidol 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 Haloperidol sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Daher sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest vorgenommen werden. Während der Behandlung sind geeignete schwangerschaftsverhütende Maßnahmen durchzuführen.

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 Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Haloperidol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidal-er Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

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

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 gefährvolle 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

Im unteren Dosierungsbereich (1 – 2 mg täglich) sind Nebenwirkungen durch Haloperidol vergleichsweise selten, gering ausgeprägt und vorübergehend. Bei höheren Dosen treten manche Nebenwirkungen häufiger auf. Neurologische Symptome sind dabei vorherrschend.

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 System- organklasse und Häufigkeit

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

<i>Gelegentlich:</i>	Leukopenie
<i>Sehr selten:</i>	Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie
<i>Nicht bekannt:</i>	Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

<i>Gelegentlich:</i>	Hypersensibilität
<i>Sehr selten:</i>	anaphylaktische Reaktion

Endokrine Erkrankungen

<i>Sehr selten:</i>	inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons
<i>Nicht bekannt:</i>	Hyperprolaktinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

<i>Sehr selten:</i>	Hypoglykämie
---------------------	--------------

Psychiatrische Erkrankungen

<i>Sehr häufig:</i>	Agitation, Insomnie
<i>Häufig:</i>	psychotische Störung, Depression
<i>Gelegentlich:</i>	Verwirrtheit
<i>Nicht bekannt:</i>	verminderte Libido Verlust der Libido Ruhelosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

<i>Sehr häufig:</i>	extrapyramidale Störungen
<i>Häufig:</i>	Hyperkinesie Tremor Hypertonie Dystonie Somnolenz Bradykinesie Schwindel Akathisie

	Dyskinesie Hypokinesie tardive Dyskinesie Kopfschmerz Krampfanfall
<i>Gelegentlich:</i>	motorische Dysfunktion
<i>Nicht bekannt:</i>	unfreiwillige Muskelkontraktionen malignes neuroleptisches Syndrom Nystagmus Parkinsonismus Sedierung

Augenerkrankungen

<i>Häufig:</i>	Sehstörungen oculogyrische Krise
<i>Nicht bekannt:</i>	verschwommenes Sehen

Herzkrankungen

<i>Sehr selten:</i>	Torsade de pointes, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
<i>Nicht bekannt:</i>	Tachykardie

Gefäßerkrankungen

<i>Häufig:</i>	orthostatische Hypotonie Hypotonie
<i>Nicht bekannt:</i>	Fälle von Thromboembolien (einschließlich Fällen von Lungenembolie und Fällen von tiefer Venenthrombose)

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

<i>Gelegentlich:</i>	Dyspnoe
<i>Selten:</i>	Bronchospasmus
<i>Sehr selten:</i>	Laryngospasmus, Larynxödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

<i>Häufig:</i>	Obstipation Mundtrockenheit Hypersalivation Erbrechen Übelkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Diarrhö, Appetitverlust, Sodbrennen, Dyspepsie
<i>Sehr selten:</i>	paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

<i>Häufig:</i>	anomaler Leberfunktions-test
<i>Gelegentlich:</i>	Hepatitis, Ikterus
<i>Sehr selten:</i>	akutes Leberversagen, Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

<i>Häufig:</i>	Hautausschlag
<i>Gelegentlich:</i>	photosensitive Reaktion, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose, allergische Hautreaktionen
<i>Sehr selten:</i>	leukozytoklastische Vasculitis, exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

<i>Sehr selten:</i>	Rhabdomyolyse
<i>Nicht bekannt:</i>	Trismus Torticollis Muskelsteifheit Muskelspasmen muskuloskelettale Steifheit Muskelzuckungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

<i>Häufig:</i>	Harnretention
----------------	---------------

Schwangerschaft, Wochenbett und per- inatale Erkrankungen

<i>Nicht bekannt:</i>	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
-----------------------	---

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

<i>Häufig:</i>	erektiler Dysfunktion
<i>Sehr selten:</i>	Priapismus, Gynäkomastie
<i>Nicht bekannt:</i>	Amenorrhoe Brustbeschwerden Brustschmerzen Galaktorrhoe Dysmenorrhoe sexuelle Dysfunktion Menstruationsbeschwerden Menorrhagie

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort

<i>Gelegentlich:</i>	Ödem, Hyperthermie
<i>Sehr selten:</i>	Plötzlicher Tod, Gesichtso- ödem, Hypothermie
<i>Nicht bekannt:</i>	Gangunsicherheit

Untersuchungen

<i>Häufig:</i>	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
<i>Selten:</i>	Verlängerung des QT- Intervalls im Elektrokardiogramm

Andere ZNS-Effekte:

Müdigkeit kann insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten, aber auch Unruhe, Erregung, Benommenheit, depressive Verstimmung (insbesondere bei Langzeittherapie), Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, 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 Akkomodationsstörungen, Gefühl der verstopften Nase, Erhöhung des Augeninnendrucks, Miktionsstörungen.

Ferner sind beschrieben:

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

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Augeninnendruckes, Verringerung der Darmmotilität, Harnretention
- respiratorische Komplikationen: Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Zyanose, Pneumonie

Maßnahmen bei Überdosierung

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten.

Die 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
ATC-Code: N05AD01

Haloperidol ist ein stark wirksames Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone. Haloperidol bewirkt vor allem eine Blockade der Dopaminrezeptoren und verringert da-

durch 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.

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 oraler Gabe wird Haloperidol rasch und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; die Resorption ist nach 3 Stunden vollständig. Wegen des hohen First pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe 60–70 %. Maximale Plasmakonzentrationen wurden bei oraler Verabreichung nach 2–6 Stunden und nach intramuskulärer Injektion nach 20 Minuten gemessen.

Verteilung

Auf Grund seiner großen Lipophilie wird Haloperidol im ganzen Organismus verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady state beträgt $7,9 \pm 2,5$ l/kg KG. Haloperidol tritt in die Muttermilch über und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 92 %.

Biotransformation

Haloperidol wird auf mehreren Wegen einschließlich Glucuronidierung und des Cytochrom-P450-Systems (vor allem CYP3A4 oder CYP2D6) fast vollständig in der Leber metabolisiert. Hauptabbauweg ist die Spaltung der N-haltigen Seitenkette durch oxidative Dealkylierung (CYP3A4) und anschließende β -Oxidation der carboxylierten Seitenkette. Im Urin findet man daher 4-Fluorbenzoylpropionsäure und 4-Fluorphenylessigsäure 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 Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 24 Stunden (12–38 Stunden) nach oraler Einnahme und 21 Stunden (13–36 Stunden)

nach intramuskulärer Injektion. 60 % der Substanz werden in den Fäzes und 40 % mit dem Urin ausgeschieden. Nur etwa 1 % des Wirkstoffs wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Der Verlauf der Plasmaspiegel deutet auf eine multiphasische Elimination der Substanz hin. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist nachts verringert.

Therapeutische Plasmaspiegel

Therapeutische Plasmaspiegel werden zwischen 4 und 20–25 μ g/l angenommen.

Pathophysiologische Variationen

Dialyse-Patienten: Aufgrund seines hohen Verteilungsvolumens und seines geringen Plasmaspiegels werden nur sehr geringe Mengen durch eine Dialyse entfernt. Eine ergänzende Dosis oder ein geändertes Haloperidol-Dosierungsschema ist deshalb in der Regel nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute toxikologische 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 tumor erzeugendes 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. Mammatumoren können die Folge erhöhter Prolaktinkonzentrationen im Blut sein. Zahlreiche Neuroleptika rufen auch beim Menschen eine Hyperprolaktinämie hervor.

Haloperidol passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

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 μ g/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

Milchsäure, D-Mannitol, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6146287.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juni 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2003

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt