

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Haldol®-Janssen, Tropfen zum Einnehmen, 2 mg/ml Lösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entsprechend 20 Tropfen) enthält 2 mg Haloperidol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Akute und chronische schizophrene Syndrome
- Organisch bedingte Psychosen
- Akute manische Syndrome
- Akute psychomotorische Erregungszustände.

Nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten können Haldol-Janssen, Tropfen zum Einnehmen, Lösung außerdem indiziert sein bei

- Tic-Erkrankungen (wie z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom)
- Erbrechen.

Kinder ab 3 Jahren: ausschließlich zur Behandlung von Tic-Erkrankungen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Haldol-Janssen, Tropfen zum Einnehmen, Lösung eignen sich vor allem für die niedrig dosierte Behandlung.

Für die Anwendung im höheren Dosisbereich stehen auch Darreichungsformen mit höherem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

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.

Wenn eine orale Gabe nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, kann Haloperidol zu Beginn der Behandlung auch parenteral gegeben werden.

Die Lösung ist während der Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (Wasser) einzunehmen.

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.

#### Erwachsene:

Akute und chronische schizophrene Syndrome:

Beginn mit 5–10 mg (entsprechend 2,5–5 ml Lösung bzw. 50–100 Tropfen) Haloperidol pro Tag; eine Tagesdosis von 30 mg (entsprechend 15 ml bzw. 300 Tropfen) Haloperidol sollte in der Regel nicht überschritten werden. Die Tagesdosis sollte nur im extremen Ausnahmefall auf bis zu 100 mg (entsprechend 50 ml bzw. 1000 Tropfen) Haloperidol gesteigert werden. Nach Abklingen akuter Krankheitszeichen beträgt die Erhaltungsdosis 3–15 mg (entsprechend 1,5–7,5 ml bzw. 30–150 Tropfen) Haloperidol pro Tag, bei therapieresistenten Fällen auch mehr.

#### Organisch bedingte Psychosen:

Beginn mit 1–5 mg (entsprechend 0,5–2,5 ml bzw. 10–50 Tropfen) Haloperidol pro Tag; eine Tagesdosis von 20 mg (entsprechend 10 ml bzw. 200 Tropfen) Haloperidol sollte in der Regel nicht überschritten werden. Die Tagesdosis sollte nur im extremen Ausnahmefall auf bis zu 100 mg (entsprechend 50 ml bzw. 1000 Tropfen) Haloperidol gesteigert werden. Sollte eine Erhaltungsdosis erforderlich sein, beträgt diese im Allgemeinen 3–15 mg (entsprechend 1,5–7,5 ml bzw. 30–150 Tropfen) Haloperidol pro Tag.

#### Akute manische Syndrome:

Beginn mit 5–10 mg (entsprechend 2,5–5 ml bzw. 50–100 Tropfen) Haloperidol pro Tag; eine Tagesdosis von 30 mg (entsprechend 15 ml bzw. 300 Tropfen) Haloperidol sollte in der Regel nicht überschritten werden. Die Tagesdosis sollte nur im extremen Ausnahmefall auf bis zu 100 mg (entsprechend 50 ml bzw. 1000 Tropfen) Haloperidol gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 3–5 mg (entsprechend 1,5–2,5 ml bzw. 30–50 Tropfen) Haloperidol pro Tag, bei therapieresistenten Fällen auch mehr.

#### Akute psychomotorische Erregungszustände:

Beginn mit 5–10 mg (entsprechend 2,5–5 ml bzw. 50–100 Tropfen) Haloperidol pro Tag; eine Tagesdosis von 30 mg (entsprechend 15 ml bzw. 300 Tropfen) Haloperidol sollte in der Regel nicht überschritten werden. Die Tagesdosis sollte auch hier nur im extremen Ausnahmefall auf bis zu 100 mg (entsprechend 50 ml bzw. 1000 Tropfen) Haloperidol gesteigert werden.

#### Tic-Erkrankungen (wie z. B. Gilles-de-la-Tourette-Syndrom):

Beginn mit 1 mg (entsprechend 0,5 ml bzw. 10 Tropfen) Haloperidol pro Tag. Steigerung auf höchstens 20 mg (entsprechend 10 ml bzw. 200 Tropfen) Haloperidol pro Tag. In einzelnen Fällen sind höhere Dosen möglich.

#### Erbrechen:

1–3 mg (entsprechend 0,5–1,5 ml bzw. 10–30 Tropfen) Haloperidol pro Tag.

#### Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Hirnleistungsstörungen, kann im Allgemeinen mit niedrigeren Dosen eine Wirkung erzielt werden. Daher bei allen genannten Krankheitsbildern Beginn mit Einzeldosen von 0,5–1,5 mg Haloperidol pro Tag in geeigneten Darreichungsformen.

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.

#### Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Haldol-Janssen, Tropfen zum Einnehmen, Lösung bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Tic-Erkrankungen: Bei Kindern ab 3 Jahren Beginn mit 0,025 mg Haloperidol/kg KG pro Tag, Steigerung auf höchstens 0,2 mg Haloperidol/kg KG pro Tag, jeweils in geeigneten Darreichungsformen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Haldol-Janssen darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl(4-hydroxybenzoat), andere Butyrophenone oder einen der sonstigen Bestandteile
- komatösem Zustand
- Depression des zentralen Nervensystems (ZNS) infolge von Alkohol oder anderer sedierender Arzneimittel
- Läsion der Basalganglien
- Parkinson-Krankheit
- aus der Anamnese bekanntem malignen neuroleptischen Syndrom nach Haloperidol
- Kindern unter 3 Jahren

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Haldol-Janssen 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 neuroleptischen Syndrom nach Anwendung anderer Antipsychotika
- hirnorganischen Erkrankungen oder Epilepsie
- Hyperthyreose (s.u.)

Da Kinder bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufs entwickeln, ist bei Kindern bis 12 Jahre, die mit Haldol-Janssen behandelt werden, Vorsicht geboten.

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

Auch die Nieren- und Leberfunktion sowie die Kreislauftsituation (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 Haldol-Janssen parenteral angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5). 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 Haldol-Janssen sollte ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden.

#### **Malignes neuroleptisches Syndrom**

Unter der Behandlung mit Antipsychotika kann es zu einem lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndrom (als seltene idiosynkratische Reaktion) kommen (Fieber über 40°C, Hyperthermie), Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma), das ein sofortiges Absetzen der Medikation erfordert. Hyperthermie ist häufig ein frühes Zeichen für dieses Syndrom. Die Häufigkeit dieses Syndroms wird mit 0,07–2,2% angegeben. In einem solchen Fall soll die antipsychotische Behandlung unverzüglich abgebrochen und entsprechende intensivmedizinische Maßnahmen sowie eine sorgfältige Überwachung eingeleitet werden.

Bei hohem Fieber und Muskelstarre ist daher an ein malignes neuroleptisches Syn-

drom zu denken, das nicht selten als Kataktonie fehldiagnostiziert wird. Da hier eine erneute Antipsychotikum-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 rhythmischen unwillkürlichen Bewegungen vor allem im Bereich von Kiefer- und Gesichtsmuskulatur (Zunge, Gesicht, Mund oder Kiefer), aber auch athetoide und ballistische Bewegungen der Extremitäten). Diese Manifestationen können bei manchen Patienten dauerhaft sein. 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 Antipsychotikatherapie so früh wie möglich in Erwägung zu ziehen. Bei Behandlung mit Haldol-Janssen über längere Zeit können Spätdyskinesien maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten. Das Syndrom kann ebenfalls maskiert sein, wenn die Behandlung wieder aufgenommen wird, wenn die Dosis erhöht wird oder wenn zu einem anderen Antipsychotikum gewechselt wird. 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 antipsychotischen Dosierung zu. Allerdings kann sich eine Spätdyskinesie auch schon nach kurzer Behandlungsdauer und niedriger Dosierung entwickeln. Die antipsychotische 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 Antipsychotika 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 – vor allem in den ersten Tagen und Wochen – zu **Frühdyskinesien**. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten im Allgemeinen später auf. Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Störungen.

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 weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Haldol-Janssen und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkinson-Medikamenten ist durch den Arzt 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**

Es wurde darüber berichtet, dass Haldol-Janssen Krampfanfälle auslösen kann. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie, organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Hirngefäßerkrankungen und Neigung zu Krampfanfällen (anamnestisch, z. B. bei Alkoholzug), 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 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 Toxizität und die Nebenwirkungsrate von Haldol-Janssen 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 von Antipsychotika 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 (SIADH) 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 Haldol-Janssen bei schweren depressiven Erkrankungen nicht allein eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose kann Haldol-Janssen 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 Abbauwege 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, Bupiron, Venlafaxin, Alprazolam, Fluvoxamin, Chinidin, Fluoxetin, Sertraline, 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, Sedativa, andere Psychopharmaka, Antihistaminika, Alkohol) 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 (durch Inhibition der Metabolisierung der trizyklischen Antidepressiva) – es muss mit einer erhöhten Toxizität bei der 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 Vasokonstriktion 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 Enzym-induzierenden Arzneimitteln wie 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-Dosis vorgenommen werden. Nach Beendigung der Gabe dieser Arzneimittel kann eine Reduzierung der Dosierung von Haldol-Janssen 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 extrapyramidalen Störungen, Enzephalopathie, tardiver Dyskinesie, Hirnstammerkrankeungen, akutem Hirnsyndrom, Koma 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 neuroleptisches 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 Antipsychotika und anderen Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid) kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalen Wirkungen kommen.

Bei der Behandlung von Kokain-intoxizierten Drogenabhängigen mit Haldol-Janssen kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalen Wirkungen kommen.

Die gleichzeitige Einnahme von Tee oder Kaffee kann zu einer Abschwächung der Haloperidol-Wirkung führen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Der Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Haldol-Janssen 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 für die schwangere Frau und Risiko für den Fetus sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Haloperidol hat in großen Populationsstudien keinen signifikanten Anstieg fetaler Anomalien gezeigt. Es gab vereinzelte Fälle von Geburtsfehlern nach fetaler Exposition mit Haloperidol; meistens in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Tierexperimentelle Studien haben teratogene Effekte von Haloperidol gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Haloperidol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen 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**

Diese Arzneimittel können 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, bei höherer Dosierung und im Zusammenwirken mit Alkohol. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen, keine Maschinen zu bedienen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten auszuüben, bis deren Empfindlichkeit bekannt ist. 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 Systemorgan-klasse und Häufigkeit**

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

**Gelegentlich:** Leukopenie

**Nicht bekannt:** Eosinophilie, Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

**Gelegentlich:** Hypersensibilität

**Nicht bekannt:** anaphylaktische Reaktion

##### **Endokrine Erkrankungen**

**Selten:** Hyperprolaktinämie

**Nicht bekannt:** inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

**Nicht bekannt:** Hypoglykämie

##### **Psychiatrische Erkrankungen**

**Sehr häufig:** Agitation, Insomnie

**Häufig:** psychotische Störung, Depression

**Gelegentlich:** Verwirrtheit  
Verminderte Libido  
Verlust der Libido  
Ruhelosigkeit

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

**Sehr häufig:** extrapyramidale Störungen

Hyperkinesie  
Kopfschmerz

**Häufig:** Tremor  
Maskengesicht  
Hypertonie  
Dystonie  
Somnolenz  
Bradykinesie  
Schwindel  
Akathisie  
Dyskinesie  
Hypokinesie  
tardive Dyskinesie

**Gelegentlich:** Krampfanfall  
Parkinsonismus  
Akinesie  
Zahnradphänomen  
Sedierung  
unfreiwillige Muskelkontraktionen

**Selten:** motorische Dysfunktion  
malignes neuroleptisches Syndrom  
Nystagmus

##### **Augenerkrankungen**

**Häufig:** Sehstörungen

oculogyrische Krise

**Gelegentlich:** verschwommenes Sehen

##### **Herzerkrankungen**

**Gelegentlich:** Tachykardie

**Nicht bekannt:** Torsade de pointes, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen

##### **Gefäßerkrankungen**

**Häufig:** orthostatische Hypotonie  
Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Gelegentlich:* Dyspnoe

*Selten:* Bronchospasmus

*Nicht bekannt:* Laryngospasmus, Larynx-ödem

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Obstipation  
Mundtrockenheit  
Hypersalivation  
Erbrechen  
Übelkeit

*Gelegentlich:* Diarrhö, Appetitverlust, Sodbrennen, Dyspepsie

*Sehr selten:* paralytischer Ileus

**Leber- und Gallenerkrankungen**

*Häufig:* anomaler Leberfunktions-test

*Gelegentlich:* Hepatitis, Ikterus

*Nicht bekannt:* akutes Leberversagen, Cholestase

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* Hautausschlag

*Gelegentlich:* photosensitive Reaktion, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose, allergische Hautreaktionen

*Nicht bekannt:* leukozytoklastische Vaskulitis, exfoliative Dermatitis

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

*Gelegentlich:* Torticollis  
Muskelsteifheit  
Muskelkrämpfe  
muskuloskelettale Steifheit

*Selten:* Trismus

*Sehr selten:* Rhabdomyolyse

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Häufig:* Harnretention

**Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen**

*Nicht bekannt:* Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

*Häufig:* erektile Dysfunktion

*Gelegentlich:* Amenorrhoe  
Brustbeschwerden  
Brustschmerzen  
Galaktorrhoe  
Dysmenorrhoe

*Selten:* sexuelle Dysfunktion  
Menstruationsbeschwerden  
Menorrhagie

*Nicht bekannt:* Priapismus

Gynäkomastie

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Gelegentlich:* Ödem  
Hyperthermie  
Gangunsicherheit

*Nicht bekannt:* Plötzlicher Tod, Gesichtswater, Hypothermie

**Untersuchungen**

*Häufig:* Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

*Selten:* Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm

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

Andere ZNS-Effekte:

Müdigkeit kann insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten, aber auch Unruhe, 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 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.

Methyl(4-hydroxybenzoat) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen hervorrufen.

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**

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

Symptome einer Überdosierung

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

- schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen, Muskelsteifigkeit, generalisierter oder lokaler Tremor
- Somnolenz bis Koma (mit Atemdepression und Hypotonie, was so schwerwiegend sein kann, dass es zu einem Schock-ähnlichen Zustand führt), mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- zerebrale Krampfanfälle
- Hyperthermie oder Hypothermie

- kardiovaskulär: Hypotension, aber auch Hypertension, ventrikuläre Arrhythmien, 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.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Haloperidol. Eine Behandlung ist weitgehend unterstützend. Eine Magenspülung kann aussichtsreich sein, wenn sie frühzeitig (am besten innerhalb 1 Stunde) durchgeführt wird, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die Provokation von Erbrechen erscheint in Anbetracht der antiemetischen Wirkung von Haloperidol und der geringen Effizienz dieser Maßnahme nicht mehr sinnvoll.

Bei komatösen Patienten sollen durch einen Oropharyngeal- oder Endotrachealtubus freie Atemwege sichergestellt werden. Bei einer Atemdepression kann eine künstliche Beatmung erforderlich sein.

Die Therapie erfolgt symptomatisch: Zum Einsatz können Volumensubstitution (Infusionslösungen, Plasma oder Albuminkonzentrat), Antikonvulsiva, gefäßverengende Medikamente wie Dopamin oder Noradrenalin (kein Adrenalin, da dies in Kombination mit Haloperidol eine schwere Hypotonie auslösen kann!) und ggf. bei schweren Arrhythmien geeignete 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

#### Wirkmechanismus

Haloperidol ist ein stark wirksames Antipsychotikum aus der Reihe der Butyrophenone. Haloperidol bewirkt vor allem eine Blockade der Dopaminrezeptoren und verringert dadurch die Wirkung von Dopamin als Überträgersubstanz. Haloperidol weist eine hohe Affinität zu D<sub>2</sub>-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<sub>1A</sub>- und 5HT<sub>2</sub>-), (Sigma-) Opioid-Rezeptoren und die  $\alpha$ -Adrenorezeptoren ( $\alpha_1 > \alpha_2$ ). Erst in sehr hohen Dosen hat Haloperidol auch eine anticholinerge und eine H<sub>1</sub>-antihistaminerge Wirkung.

#### Klinische Wirksamkeit

Das klinische Wirkprofil ist charakterisiert durch antipsychotische Wirkungen (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich- und Denkstörungen, Dämpfung psychomotorischer und katatoner 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 %.

#### Metabolisierung

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 Dealkylierung (CYP3A4) und anschließende  $\beta$ -Oxidation der carboxylierten Seitenkette. Im Urin findet man daher 4-Fluorbenzoylpropionsäure und 4-Fluorphenyllessigsäure 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  $\mu$ 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 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. Mammatumoren können die Folge erhöhter Prolaktinkonzentrationen im Blut sein. Zahlreiche Antipsychotika 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<sub>max</sub>) resultierten, welche 3- bis 7-fach höher waren als die therapeutischen Plasmaspiegel von 4 bis 20  $\mu$ 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<sub>max</sub>) 19- bis 68-fach höher als die therapeutischen Plasmaspiegel beim Menschen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl(4-hydroxybenzoat) (Paraben) als Konservierungsmittel  
Milchsäure  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Es sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30-ml-Flasche (LDPE): 3 Jahre.  
100-ml-Flasche (Glasflasche): 5 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nach Anbruch ist die Lösung noch 6 Wochen haltbar.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit einer 30 ml Tropfflasche (LDPE-Flasche) oder 100 ml Tropfflasche (Glasflasche)

Klinikpackungen mit 50 × 30 ml Tropfflaschen oder 500 ml (5 × 100 ml) Tropfflaschen

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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  
[www.janssen-cilag.de](http://www.janssen-cilag.de)

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6762158.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

20.08.1999/14.02.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt