



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml
 Wirkstoff: Haloperidol

**2. Verschreibungsstatus/
 Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Neuroleptikum, Butyrophenonderivat

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 ml Injektionslösung enthält
 5 mg Haloperidol.

3.3 Sonstige Bestandteile

Milchsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

Zur Basisbehandlung und zur Behandlung von Krankheitsschüben der Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis. Zur Behandlung akuter Verschlechterungen chronischer, therapieresistenter Schizophrenien sowie psychomotorischer Erregungszustände psychotischer Genese.

5. Gegenanzeigen

Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Butyrophenone oder einen der sonstigen Bestandteile
- komatösen Zuständen.

Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml darf nur unter besonderer Vorsicht (siehe auch Hinweise in diesem Abschnitt und unter 14. „Sonstige Hinweise“) angewendet werden bei:

- akuten Intoxikationen durch Alkohol, Opioide, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka
- Leber- und Niereninsuffizienz
- kardialer Vorschädigung
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- Morbus Parkinson
- endogener Depression
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- anamnestisch bekanntem malignem neuroleptischen Syndrom (siehe 6. „Nebenwirkungen“)
- hirnorganischen Erkrankungen und Epilepsie
- Hyperthyreose.

Kinder unter 3 Jahren sollten nicht mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml behandelt werden.

Hinweise:

Vor einer Behandlung mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml nur bei zwingender Indikation und häufigen Blutbildkontrollen erfolgen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit neurologisch erkennbaren subkortikalen Hirnschäden und Neigung zu Krampfanfällen (anamnestisch, bei Alkoholentzug), da Haloperidol die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen senkt und Grandmal-Anfälle auftreten können. Epileptiker sollten nur unter Beibehaltung der antikonvulsiven Therapie mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml behandelt werden.

Bei Stammganglienerkrankungen (z. B. beim Morbus Parkinson) sollte Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml nur in Ausnahmefällen angewendet werden, bei Verschlechterung der Symptomatik ist die Therapie abzubrechen.

Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml sollte nicht bei schweren depressiven Erkrankungen eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose sollte Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe auch 7. „Wechselwirkungen“).

Da Thyroxin die Nebenwirkungsrate von Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml steigern kann, sollten Patienten mit Hyperthyreose nur bei gleichzeitiger adäquater thyreostatischer Therapie mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml behandelt werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Der Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml 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 (Mißbildungen und biochemische Veränderungen des Gehirns) ergeben (siehe auch 13.2 „Reproduktionstoxizität“).

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.

6. 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.

Extrapyramidalmotorische Symptome:

Häufig kommt es bei der Behandlung mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml — vor allem in den ersten Tagen und Wochen — zu Früh dyskinesien. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten im allgemeinen

weniger früh auf. Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Störungen. Beim Auftreten von Früh dyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder eine Behandlung mit einem anticholinergen Antiparkinson-Mittel 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 extrapyramidalmotorischer Symptome notwendig sein, diese Antiparkinson-Medikation auch nach dem Absetzen von Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkinson-Medikamenten ist zu achten (siehe 7. „Wechselwirkungen“).

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.

Nach zumeist längerer und hochdosierter Therapie 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 die Beendigung der Neuroleptikatherapie in Erwägung zu ziehen.

Bei langandauernder Behandlung mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml können Spätdyskinesien maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten. Siehe auch 14. „Sonstige Hinweise“.

Malignes neuroleptisches Syndrom:

Sehr selten kann es unter der Behandlung mit Neuroleptika zu einem lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndrom kommen (Fieber über 40 °C, Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewußtseinstrübung bis zum Koma), das ein sofortiges Absetzen der Medikation erfordert. In diesem Fall sind ebenso wie bei Überdosierung intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

Andere ZNS-Effekte:

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

Kardiovaskuläres System:

Gelegentlich treten, insbesondere zu Beginn der Behandlung, Hypotonie bzw. orthostatische Dysregulation und eine reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz auf. Sehr selten wurden Verlängerung des QT-Intervalls und/oder ventrikuläre Arrhythmien berichtet, vorzugsweise bei parenteraler Gabe von Haloperidol. Daher ist Vorsicht angebracht, wenn aus anderen Gründen eine QT-Verlängerung möglich ist (QT-Syndrom; Hypokaliämie; Anwendung anderer die QT-Zeit verlängernder Arzneimittel).

Ventrikuläre Arrhythmien können häufiger bei der Verabreichung hoher Dosen und bei prädisponierten Patienten auftreten.

Gastrointestinaltrakt:

Selten wurde über Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitverlust, Sodbrennen und Dyspepsie berichtet. Sehr selten kann es zu einem lebensbedrohlichen paralytischen Ileus kommen.

Leber- und Gallenwege:

Selten wurden passagere Erhöhungen der Leberenzymaktivitäten, in Einzelfällen auch (meist cholestatische) Hepatitis berichtet.

Vegetatives Nervensystem:

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

Endokriniem:

Vereinzelt können Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen und Gewichtszunahme auftreten, ferner Störungen des Glukosestoffwechsels sowie der ADH-Sekretion (Schwartz-Barter-Syndrom).

Blut und Blutgefäße:

Blutbildungsstörungen in Form von Leukopenie, Thrombopenie, Eosinophilie und Panzytopenie, sehr selten Agranulozytose, können in Ausnahmefällen vorkommen. In Einzelfällen kann es zur Ausbildung von Bein- und Beckenvenenthrombosen kommen.

Augen:

Selten kommt es zu Pigmenteinlagerungen in Kornea und Linse.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Selten können allergische Hautreaktionen und Juckreiz auftreten.

Sonstige Nebenwirkungen:

Gelegentlich wurde über periphere und Gesichtsoedeme, Hyponatriämie, Priapismus und erektile Dysfunktion berichtet.

Ferner sind beschrieben: Haarausfall, Störungen des Atemrhythmus, Atemnot, Lungenentzündung (Bronchopneumonie).

Hinweise:

Der Patient sollte 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 medikamentösen Behandlung auftreten — keine Selbstmedikation mit Analgetika durchzuführen, sondern sofort seinen behandelnden Arzt aufzusuchen.

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

Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein malignes neuroleptisches Syndrom zu denken (siehe Nebenwirkungen), welches nicht selten als Katatonie fehlagnostiziert 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).

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

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 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 in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Einnahme von **Alkohol** und Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.

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 Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von **trizyklischen Antidepressiva** und Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml führt zu einem Anstieg der Antidepressiva-Plasmaspiegel. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einer bedeutsamen Änderung der Wirkung des Antidepressivums führt. Eine erhöhte Toxizität des Antidepressivums (anticholinerge Effekte, kardiovaskuläre Toxizität, Absenken der Krampfschwelle) ist denkbar.

In pharmakokinetischen Untersuchungen fanden sich erhöhte Haloperidol-Spiegel bei gleichzeitiger Verabreichung mit **Chinidin**, **Buspiron** oder **Fluoxetin**. Daraus kann sich die Notwendigkeit zur Dosisreduktion von Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml ergeben.

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

Stimulanzen vom Amphetamin-Typ: Stimulierender Effekt des Amphetamins vermindert, antipsychotischer Effekt von Haloperidol kann durch Wirkung an den Dopamin-Rezeptoren vermindert sein.

Epinephrin: Paradoxe Hypotension, Tachykardie.

Phenylephrin: Abschwächung der Phenylephrin-Wirkung.

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

Guanethidin: Die antihypertensive Wirkung von Guanethidin wird abgeschwächt.

Die Wirkung von **blutdrucksenkenden Arzneimitteln** kann bei gleichzeitiger Gabe von Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml verstärkt werden. In der Kombination mit Methyldopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit **Carbamazepin**, **Rifampicin**, **Phenobarbital** oder **Phenytoin** sowie durch **Rauchen** kann der Blutspiegel von Haloperidol aufgrund von Enzyminduktion gesenkt werden. Es ist nicht bekannt, ob dies zu einer bedeutsamen Abschwächung der Haloperidolwirkung führt.

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 neuroleptisches Syndrom und/oder Lithium-Neurotoxizität zurückzuführen sind. Trotzdem sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml behandelt werden, beim Auftreten von Neurotoxizität die Medikation sofort beendet werden.

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml und **Arzneimitteln, die eine anticholinerge Wirkung** besitzen (wie z. B. Atropin, Benzatropin, Trihexyphenidyl), 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.



Bei der Behandlung von *kokainintoxizierten Progenabhängigen* mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidal-motorischen Wirkungen kommen.

Unter der Therapie mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml ist die Wirkung von *Risulfiram* 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.

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

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

Es wurde über Antagonisierung der Wirkung von *Phenindion* (Antikoagulans) berichtet.

Hinweis:

Der Patient sollte aufgefordert werden, ohne Wissen des behandelnden Arztes keine anderen Arzneimittel — auch keine freiverkäuflichen Arzneimittel — einzunehmen.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung, Darreichungsform und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, die Indikation und die Schwere der Krankheit angepaßt werden. Die antipsychotische Wirkung erreicht ihr Maximum manchmal erst nach 1- bis 3wöchiger Behandlung, während die psychomotorisch dämpfende Wirkung sofort eintritt. Ein Behandlungsbeginn mit langsam ansteigender Dosierung wird für die ambulante Therapie vorgeschlagen. 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 große Zeiträume hinweg erfolgen.

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

Bei akuten psychotischen Syndromen und psychomotorischen Erregungszuständen soweit nicht anders verordnet:

Beginn mit 1–2 ml Injektionslösung i.v. oder i.m. (entsprechend 5–10 mg Haloperidol) pro Tag, Steigerung auf höchstens 60 mg Haloperidol parenteral pro Tag. Nach Abklingen akuter Krankheitszeichen sollte die Weiterbehandlung mit oralen Darreichungsformen erfolgen.

Dosierung bei Kindern ab 3 Jahren:

Kindern werden im allgemeinen 0,025–0,05 mg Haloperidol/kg KG pro Tag in zwei geteilten Dosen gegeben. Wenn erforderlich, kann die Dosis auf bis zu 0,2 mg Haloperidol/kg KG gesteigert werden.

Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen Störungen des Bewegungsablaufs.

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 0,1–0,3 ml Injektionslösung (entsprechend 0,5–1,5 mg Haloperidol) pro Tag.

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 1 ml Injektionslösung (entsprechend 5 mg Haloperidol) nicht überschreiten.

Hinweis:

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium und Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml sollten beide Arzneimittel so niedrig wie möglich dosiert werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Injektionslösung kann intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Bei Behandlung mit Antikoagulanzen 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.

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

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Wegen der großen therapeutischen Breite treten Intoxikationen im allgemeinen nur bei massiven Überdosierungen auf.

a) Symptome der Intoxikation:

- schwere extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen
- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- seltener zerebrale Krampfanfälle
- Hyperthermie oder Hypothermie
- kardiovaskulär: Hypotension, aber auch Hypertension, Tachykardie oder Bradykardie, ventrikuläre Tachyarrhythmie möglicherweise begleitet von einer QT-Verlängerung, Herz- und Kreislaufversagen

- selten anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Glaukomanfall, Ausbleiben der Darmmotilität, Urinretention
- selten respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie.

b) Therapie von Intoxikationen:

Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend, orientiert an den allgemeinen Prinzipien der Vorgehensweise bei Überdosierungen, mit folgenden Besonderheiten:

- Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Haloperidol eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht.
- Bei schweren extrapyramidalen Symptomen Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i.v.; u. U. kann es erforderlich sein, die Antiparkinsonmedikation über mehrere Wochen zu verabreichen. Komatöse Patienten sollten intubiert werden. Eine Verkrampfung der Schlundmuskulatur kann eine Intubation erschweren, in diesem Fall kann ein kurz wirksames Muskelrelaxans angewendet werden.
- Bei intoxizierten Patienten sollten EKG und vitale Funktionen kontinuierlich überwacht werden, bis das EKG normalisiert ist.
- Bei Hypotonie wegen der paradoxen Verstärkung keine epinephrinartig wirkenden Kreislaufmittel, sondern norepinephrinartig wirkende Mittel (z. B. Norepinephrin-Dauertropfinfusionen) oder Angiotensinamid geben. Beta-Rezeptorenagonisten sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
- Eine Hypothermie sollte mit langsamer Erwärmung behandelt werden. Infusionslösungen für unterkühlte Patienten sollten erwärmt werden.
- Hohes Fieber sollte mit Antipyretika, ggf. mit Eisbädern, behandelt werden.
- Anticholinerge Symptome lassen sich ggf. durch die Gabe von Physostigminsalicylat (1–2 mg i.v.) behandeln (evtl. wiederholen); von einer routinemäßigen Anwendung muß jedoch wegen der schweren Nebenwirkungen abgesehen werden.
- Bei wiederholten epileptischen Anfällen sind Antikonvulsiva indiziert unter der Voraussetzung, daß eine künstliche Beatmung möglich ist, weil die Gefahr einer Atemdepression besteht.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Haloperidol ist ein stark wirksames Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone. Wie im Tierversuch gezeigt wurde, ruft Haloperidol eine Blockade der Dopaminrezeptoren hervor 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 dopaminant-agonistische Wirkung ist die Wirkung auf die Serotoninrezeptoren und die Alphaadrenorezeptoren. Erst in extrem hohen Dosen hat Haloperidol auch eine anticholinerge und eine Antihistaminwirkung.

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

Außerdem wirkt Haloperidol sedierend, therapeutisch günstig bei bestimmten hyper- und dyskinetischen Syndromen und hat einen antiemetischen Effekt.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Siehe 12. „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“.

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mehrere In-vitro- und In-vivo-Tests zur Mutagenität von Haloperidol erbrachten keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential von Haloperidol wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei der Ratte ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. In den Untersuchungen an Mäusen wurden in der Gruppe mit hoher Dosierung vermehrt Brustdrüsenneoplasien, Hypophysentumoren sowie insgesamt vermehrt Tumoren beobachtet.

Bisher gibt es keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Brustdrüsentumoren und der Gabe von Haloperidol beim Menschen.

d) Reproduktionstoxizität

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. -

13.3 Pharmakokinetik

Haloperidol wird nach oraler Gabe rasch 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 3–6 Stunden gemessen und etwa 20 Minuten nach i.m. Gabe.

Therapeutische Plasmaspiegel werden im allgemeinen zwischen 2 und 10 ng Haloperi-

dol/ml angenommen, können jedoch auch deutlich höher liegen.

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

Haloperidol wird fast vollständig in der Leber metabolisiert. Hauptabbaueg ist die Spaltung der N-haltigen Seitenkette durch oxidative Entalkylierung 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.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeiten betragen nach oraler Gabe 24 ± 9 Stunden und nach i.v. Applikation 14 ± 3 Stunden. Der Verlauf der Plasmaspiegel deutet auf eine multiphasische Elimination der Substanz hin. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist nachts verringert.

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

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 wird nicht benötigt.

14. Sonstige Hinweise

Vorsichtshinweise und -maßnahmen:

Siehe 5. „Gegenanzeigen“.

Bei Patienten mit organischen Hirnschäden, arteriosklerotischen Hirngefäßberkrankungen und endogener Depression ist bei einer Therapie mit Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml besondere Vorsicht geboten.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Vorschädigung des Herzens können Störungen der Erregungsleitung auftreten. Eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion wird empfohlen.

Patienten mit Phäochromozytom, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder zerebraler Insuffizienz zeigen häufiger hypotensive Reaktionen auf Gabe von Haloperidol und sollten deshalb sorgfältig überwacht werden. Neuroleptika führen zu einer erhöhten Prolaktin-Ausschüttung. 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.

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.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen führt die Verwendung von Haloperidol in niedrigen Dosen (1, 2 mg/Tag) während der Schwangerschaft nicht zu Mißbildungen beim Kind. Aus Tierversuchen ergaben sich Hinweise für eine teratogene Wirkung. Haloperidol geht in die Muttermilch über, daher sollte unter einer Haloperidol-Behandlung nicht gestillt werden.

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

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

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Haldol-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml zwischen 15 °C und 25 °C aufbewahren.

16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Originalpackung:
5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Klinikpackung:
50 (10 x 5) Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

18. Stand der Information

Juni 1999

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

JANSSEN-CILAG GmbH
41457 Neuss
Telefon: (0 21 37) 9 55-0

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf