1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HALDOL Decanoat 50 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 70,52 mg Haloperidoldecanoat entsprechend 50 mg Haloperidolbase.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder ml Lösung enthält 15 mg Benzylalkohol und bis zu 1 ml Sesamöl.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Leicht bernsteinfarbene, schwach viskose Lösung ohne sichtbare Fremdpartikel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HALDOL Decanoat wird zur Erhaltungstherapie bei Schizophrenie und schizoaffektiver Störung bei erwachsenen Patienten angewendet, die derzeit mit oralem Haloperidol stabilisiert sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung und die Dosistitration müssen unter strenger klinischer Aufsicht erfolgen.

Dosierung

Die individuelle Dosis hängt sowohl von der Schwere der Symptome als auch von der derzeitigen oralen Haloperidol-Dosis ab. Patienten müssen immer auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt sein.

Da die Anfangsdosis von Haloperidoldecanoat einem Mehrfachen der oralen Haloperidol-Tagesdosis entspricht, kann keine spezifische Anweisung zur Umstellung von anderen Antipsychotika gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene ab 18 Jahren

Tabelle 1: Dosisempfehlungen von Haloperidoldecanoat für Erwachsene ab 18 Jahren

Umstellung von oralem Haloperidol • Für Haloperidoldecanoat wird eine Dosis empfohlen, die dem 10- bis15-Fachen der vorangegangenen oralen Haloperidol-Tagesdosis entspricht. • Auf Basis dieser Umrechnung beträgt die Dosis für die meisten Patienten 25 bis 150 mg Haloperidoldecanoat.
Fortsetzung der Behandlung • Es wird empfohlen, die Dosis von Haloperidoldecanoat alle 4 Wochen um bis zu 50 mg (abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten) anzupassen, bis die optimale therapeutische Wirkung erreicht ist. • Die wirksamste Dosis liegt in der Regel zwischen 50 und 200 mg. • Es wird empfohlen, das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten, wenn Dosen über 200 mg alle 4 Wochen erwogen werden. • Eine Höchstdosis von 300 mg alle 4 Wochen darf nicht überschritten werden, da die Sicherheitsbedenken den klinischen Nutzen der Behandlung überwiegen.
Dosierungsintervall • Für gewöhnlich werden die Injektionen in 4-Wochen-Intervallen verabreicht. • Unter Umständen (abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten) ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls erforderlich.
Ergänzung mit unverestertem Haloperidol (ohne Decansäure) • Während der Umstellung auf HALDOL Decanoat, einer Dosisanpassung oder bei Verschlechterung der psychotischen Symptomatik (abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten) kann die zusätzliche Gabe von unverestertem Haloperidol erwogen werden. • Die gesamte Haloperidol-Dosis aus beiden Formulierungen darf die entsprechende maximale orale Tagesdosis von 20 mg nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Tabelle 2: Dosisempfehlungen von Haloperidoldecanoat bei älteren Patienten

Umstellung von oralem Haloperidol • Es wird eine niedrige Dosis von 12,5 bis 25 mg Haloperidoldecanoat empfohlen.
Fortsetzung der Behandlung • Es wird empfohlen, die Dosis von Haloperidoldecanoat nur bei Bedarf (abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten) anzupassen, bis die optimale therapeutische Wirkung erreicht ist. • Die wirksamste Dosis liegt in der Regel zwischen 25 und 75 mg. • Dosen über 75 mg alle 4 Wochen sollen nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die höhere Dosen vertragen haben und bei denen das individuelle Nutzen-Risiko-Profil erneut bewertet wurde.
Dosierungsintervall • Für gewöhnlich werden die Injektionen in 4-Wochen-Intervallen verabreicht. • Unter Umständen (abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten) ist eine Anpassung

des Dosierungsintervalls erforderlich.
Ergänzung mit unverestertem Haloperidol (ohne Decansäure) • Während der Umstellung auf HALDOL Decanoat, einer Dosisanpassung oder bei Verschlechterung der psychotischen Symptomatik (abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten) kann die zusätzliche Gabe von unverestertem Haloperidol erwogen werden. • Die gesamte Haloperidol-Dosis aus beiden Formulierungen darf die entsprechende maximale orale Tagesdosis von 5 mg - oder die zuletzt angewendete orale Haloperidol-Dosis bei Patienten, die orales Haloperidol im Rahmen einer Langzeitbehandlung erhalten haben - nicht überschreiten.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von HALDOL Decanoat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

HALDOL Decanoat ist nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt und darf nicht intravenös angewendet werden. Die Anwendung erfolgt als tiefe intramuskuläre Injektion in den Glutealbereich. Es wird empfohlen, zwischen den beiden Glutealmuskeln zu wechseln. Die Injektionsmenge sollte 3 ml nicht übersteigen, da ein größeres Volumen für den Patienten unangenehm ist. Hinweise zur Handhabung von HALDOL Decanoat siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhte Mortalität bei älteren Demenzpatienten

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

Bei älteren Patienten mit demenzbedingter Psychose, die mit Antipsychotika behandelt werden, besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Analysen von 17 placebokontrollierten Studien (Behandlungsdauer 10 Wochen) zum Großteil bei Patienten durchgeführt, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, zeigten in der Verumgruppe ein Risiko für Todesfälle, das um das 1,6- bis 1,7-Fache höher war als das Risiko in der Placebogruppe. Im Verlauf einer typischen 10-wöchigen kontrollierten Studie betrug die Mortalitätsrate bei Patienten unter Antipsychotika etwa 4,5% gegenüber einer Mortalitätsrate von etwa 2,6% in der Placebogruppe. Die Todesursachen waren zwar unterschiedlich, jedoch schienen die meisten Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, plötzlicher Tod) oder Infektionskrankheiten (z. B. Pneumonie) zu entfallen. Beobachtungsstudien lassen den Schluss zu, dass die Haloperidol-Behandlung bei älteren Patienten auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Dieser Zusammenhang kann bei Haloperidol ausgeprägter sein als bei atypischen Antipsychotika, ist in den ersten 30 Tagen nach Behandlungsbeginn am stärksten und besteht mindestens 6 Monate. In welchem Ausmaß dieser Effekt auf das Arzneimittel und nicht auf eine Verfälschung durch Patientencharakteristika zurückgeführt werden kann, ist bisher nicht aufgeklärt.

HALDOL Decanoat ist nicht zur Behandlung von demenzbedingten Verhaltensstörungen vorgesehen.

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

HALDOL Decanoat darf nicht intravenös angewendet werden.

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

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

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

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

Zerebrovaskuläre Ereignisse

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

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

Tardive Dyskinesie

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

Extrapyramidale Symptome

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

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

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

Krampfanfälle/Konvulsionen

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

Hepatobiliäre Störungen

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

Störungen des endokrinen Systems

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

Zu den hormonellen Wirkungen von Antipsychotika zählt Hyperprolaktinämie, die wiederum eine Galaktorrhoe, Gynäkomastie sowie eine Oligo- oder Amenorrhoe verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8). Gewebekulturstudien lassen darauf schließen, dass das Zellwachstum in humanen Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl in klinischen und epidemiologischen Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika und Brusttumoren nachgewiesen wurde, ist bei Patienten mit entsprechender Anamnese Vorsicht angezeigt. HALDOL Decanoat muss bei Patienten mit bestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Venöse Thromboembolie

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

Einleitung der Behandlung

Patienten, die für eine Behandlung mit HALDOL Decanoat vorgesehen sind, müssen zunächst mit oralem Haloperidol behandelt werden, um die Möglichkeit unerwarteter Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Haloperidol ausschließen zu können.

Patienten mit Depression

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

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

HALDOL Decanoat soll bei Patienten, die bekanntermaßen langsame Cytochrom P450 (CYP2D6)-Metabolisierer sind und die gleichzeitig einen CYP3A4-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile von HALDOL Decanoat

Haldol Decanoat enthält Benzylalkohol, der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Haldol Decanoat darf wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung oder bei Patientinnen, die schwanger sind oder stillen, angewendet werden.

Haldol Decanoat enthält Sesamöl, das in seltenen Fällen schwere Allergien hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

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

Diese Aufzählung ist nicht vollständig.

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

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

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

- CYP3A4-Hemmer – Alprazolam, Fluvoxamin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol, Saquinavir, Verapamil, Voriconazol.
- CYP2D6-Hemmer – Bupropion, Chlorpromazin, Duloxetin, Paroxetin, Promethazin, Sertralin, Venlafaxin.

- Kombinierte CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer: Fluoxetin, Ritonavir.
- Ungeklärter Mechanismus – Buspiron.

Diese Aufzählung ist nicht vollständig.

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

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

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

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

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

Diese Aufzählung ist nicht vollständig.

Nach einigen Behandlungstagen kann es zu einer Enzyminduktion kommen. Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel nach etwa 2 Wochen beobachtet und kann nach Absetzen des Arzneimittels ebenso lange andauern. Es wird empfohlen, die Patienten während der Kombinationstherapie mit CYP3A4-Induktoren zu überwachen und die Dosis von HALDOL Decanoat gegebenenfalls zu erhöhen. Nach dem Absetzen des CYP3A4-Induktors kann die Konzentration von Haloperidol schrittweise ansteigen und es ist möglicherweise erforderlich, die Dosis von HALDOL Decanoat wieder zu reduzieren.

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

Wirkung von Haloperidol auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

Sonstige Wechselwirkungen

In seltenen Fällen wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Lithium und Haloperidol über folgende Symptome berichtet: Enzephalopathie, extrapyramidale Symptome, tardive Dyskinesie,

malignes neuroleptisches Syndrom, akutes Hirnsyndrom und Koma. Die meisten Symptome waren reversibel. Es bleibt unklar, ob es sich hierbei um ein einheitliches Krankheitsbild handelt.

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

Eine Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Phenindion wurde beschrieben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen: extrapyramidale Erkrankung (14%), Tremor (8%), Parkinsonismus (7%), Muskelrigidität (6%) und Somnolenz (5%).

Zusätzlich wurde die Sicherheit von Haloperidol bei 284 mit Haloperidol behandelten Patienten in drei placebokontrollierten klinischen Studien und bei 1295 mit Haloperidol behandelten Patienten in 16 doppelblinden, wirkstoffkontrollierten klinischen Studien untersucht.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 wie folgt angegeben:

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

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

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

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

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Panzytopenie Agranulozytose Thrombozytopenie Leukopenie Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen					inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Schlaflosigkeit			Psychotische Störung Agitiertheit Verwirrtheitszustand Verlust der Libido Libido vermindert Unruhe

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Erkrankung	Akathisie Parkinsonismus Maskengesicht Tremor Somnolenz Sedierung	Akinesie Dyskinesie Dystonie Zahnradphänomen Erhöhter Muskeltonus Kopfschmerzen		Malignes neuroleptisches Syndrom Tardive Dyskinesie Konvulsionen Bradykinesie Hyperkinesie Hypokinesie Schwindel Unwillkürliche Muskelkontraktionen Motorische Funktionsstörung Nystagmus
Augenerkrankungen			Blickkrampf Verschwommensehen Sehstörungen		
Herzerkrankungen			Tachykardie		Kammerflimmern Torsade de pointes Ventrikuläre Tachykardie Extrasystolen
Gefäßerkrankungen					Hypotonie Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Larynxödem Bronchospasmus Laryngospasmus Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation Mundtrockenheit Hypersalivation			Erbrechen Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen					Akutes Leberversagen Hepatitis Cholestase Ikterus Anomaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Angioödem Exfoliative Dermatitis Leukozytoklastische Vaskulitis Photosensitive Reaktion Urtikaria Pruritus Ausschlag Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelrigidität			Rhabdomyolyse Torticollis Trismus Muskelkrämpfe Muskelzucken Muskuloskelettale Steifigkeit

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Sexuelle Funktionsstörung			Priapismus Amenorrhoe Galaktorrhoe Dysmenorrhoe Menorrhagie Erektile Dysfunktion Gynäkomastie Menstruationsstörungen Brustschmerz Beschwerden der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle			Plötzlicher Tod Gesichtsödem Ödem Hyperthermie Hypothermie Gangstörungen Abszess an der Injektionsstelle
Untersuchungen		Gewichtszunahme			QT-Verlängerung im EKG Gewichtsverlust

In Zusammenhang mit Haloperidol wurde über QT-Verlängerung im EKG, ventrikuläre Arrhythmien (Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie), Torsade de pointes und plötzlichen Tod berichtet.

Klasseneffekte von Antipsychotika

In Zusammenhang mit Antipsychotika wurde über Herzstillstand berichtet.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Da eine Überdosierung bei parenteraler Anwendung seltener vorkommt als bei oral angewendeten Arzneimitteln, basieren die folgenden Informationen auf denen für orales Haloperidol, unter Berücksichtigung der verlängerten Wirkungsdauer von HALDOL Decanoat.

Symptome und Anzeichen

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

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

Behandlung

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

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

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

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

Bei starken extrapyramidalen Reaktionen wird empfohlen, ein Antiparkinson-Mittel anzuwenden und die Behandlung über mehrere Wochen fortzusetzen. Antiparkinson-Mittel müssen mit großer Vorsicht abgesetzt werden, da extrapyramidale Symptome auftreten können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Haloperidoldecanoat ist ein Decansäureester von Haloperidol und somit ein Depot-Antipsychotikum aus der Substanzgruppe der Butyrophenone. Nach intramuskulärer Injektion wird Haloperidoldecanoat allmählich aus dem Muskelgewebe freigesetzt und langsam zu freiem Haloperidol hydrolysiert, das in den systemischen Kreislauf eintritt.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Klinische Studien

In klinischen Studien hatten die meisten Patienten zuvor eine Behandlung mit oralem Haloperidol erhalten, bevor sie auf Haloperidoldecanoat umgestellt worden waren. Gelegentlich waren Patienten zuvor oral mit einem anderen Antipsychotikum behandelt worden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Depotinjektion von Haloperidoldecanoat wird freies Haloperidol langsam und gleichmäßig freigesetzt. Die Plasmakonzentrationen steigen allmählich an und Spitzenkonzentrationen wurden normalerweise innerhalb von 3 bis 9 Tage nach der Injektion erreicht.

Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei Patienten, die monatliche Injektionen erhalten, nach 2 bis 4 Monaten erreicht.

Verteilung

Die mittlere Plasmaproteinbindung von Haloperidol bei Erwachsenen beträgt etwa 88 bis 92%. Die Plasmaproteinbindung zeigt eine hohe interindividuelle Variabilität. Wie das große Verteilungsvolumen (Mittelwerte 8 bis 21 l/kg nach intravenöser Anwendung) zeigt, wird Haloperidol rasch in verschiedene Gewebe und Organe verteilt. Haloperidol überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

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

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Haloperidol nach intramuskulärer Injektion von Haloperidoldecanoat beträgt durchschnittlich 3 Wochen. Dieser Wert ist höher als bei den Formulierungen mit unverestertem Haloperidol, wo die terminale Eliminationshalbwertszeit von Haloperidol im Durchschnitt 24 Stunden nach oraler Gabe und 21 Stunden nach intramuskulärer Injektion beträgt.

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

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Haloperidol nach intramuskulärer Injektion von Haloperidoldecanoat ist dosisabhängig. Der Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Plasmaspiegel von Haloperidol ist für Dosen unter 450 mg in etwa linear.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Therapeutische Konzentrationen

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

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

Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Haloperidol und der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung sollte die individuelle Haloperidoldecanoat-Dosis auf Basis des Ansprechens des Patienten angepasst werden. Dabei ist die Zeit nach einer Dosisänderung bis zum Erreichen einer neuen Steady-State-Plasmakonzentration und die zusätzliche Zeit bis zum Erreichen eines therapeutischen Ansprechens zu berücksichtigen. In Einzelfällen kann die Messung von Haloperidolkonzentrationen im Blut erwogen werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

Extrapyramidale Symptome

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol, Sesamöl

6.2 Inkompatibilitäten

Auf Grund der Sesamöl-Basis soll diese Injektionslösung nicht als Infusion gegeben werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

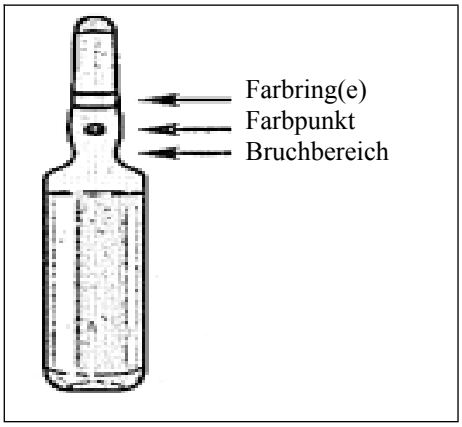
1 ml und 3 ml Braunglasampulle Typ I

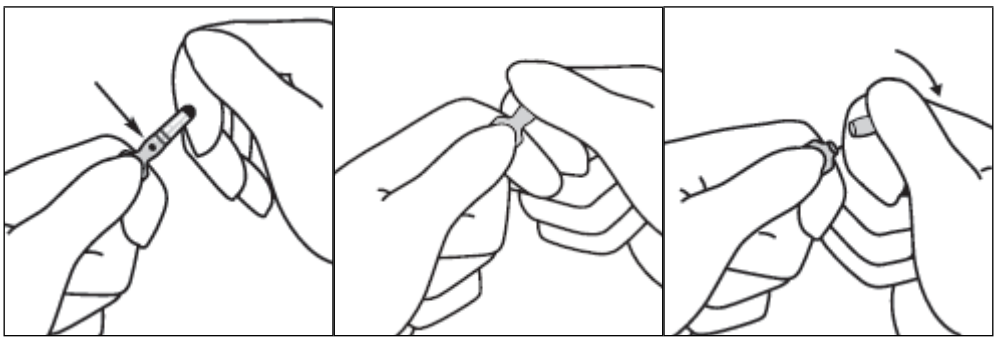
1 ml Ampullen: Packungen mit 1, 3 oder 5 Ampullen.
3 ml Ampullen: Packungen mit 1 oder 3 Ampullen, Multipackungen mit 50 (10 Packungen mit 5) Ampullen.

Nicht alle Packungsgrößen werden vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Vor der Anwendung die Ampulle kurz zwischen den Handflächen rollen, um das Arzneimittel anzuwärmen.
- Die Ampulle zwischen Daumen und Zeigefinger halten, wobei das obere Ende der Ampulle frei bleibt.
- Mit der anderen Hand das obere Ende der Ampulle halten, indem der Zeigefinger gegen den Ampullenhals und der Daumen auf den Farbpunkt parallel zum Identifizierungsfarbring drückt.
- Den Daumen auf den Punkt haltend wird das Ende der Ampulle abgebrochen, wobei der andere Teil der Ampulle fest in der Hand gehalten wird.





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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Essential Pharma Limited, Vision Exchange Building, Triq it-Territorjals, Zone 1, Central Business District, Birkirkara, CBD 1070, Malta

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 17.459

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Jänner 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

10/2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.