SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Haldol 5 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 5 mg haloperidol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbaar vreemd materiaal.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HALDOL oplossing voor injectie is geïndiceerd bij volwassen patiënten voor:

- Het snel onder controle krijgen van ernstige acute psychomotorische agitatie geassocieerd met een psychotische stoornis of manische episoden van een bipolaire stoornis type I, wanneer orale therapie niet geschikt is.
- Acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald.
- Behandeling van milde tot matige chorea bij de ziekte van Huntington, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen, en orale therapie niet geschikt is.
- Profylactische monotherapie of gecombineerde profylactische therapie bij patiënten met een matig tot hoog risico op postoperatieve nausea en braken wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen.
- Gecombineerde behandeling van postoperatieve nausea en braken, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Een lage startdosis wordt aanbevolen, en deze dosis moet worden aangepast aan de hand van de respons van de patiënt teneinde de minimale effectieve dosis te bepalen (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen dosis voor HALDOL oplossing voor injectie is weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1: Haloperidol dosisaanbevelingen voor volwassenen van 18 jaar en ouder

Het snel onder controle krijgen van ernstige acute psychomotorische agitatie geassocieerd met een psychotische stoornis of manische episoden van een bipolaire stoornis type I, wanneer orale therapie niet geschikt is • 5 mg intramusculair. • Kan ieder uur worden herhaald totdat de symptomen voldoende onder controle zijn gebracht. • Bij het merendeel van de patiënten zijn doses tot 15 mg/dag toereikend. De maximale dosis bedraagt 20 mg/dag. • De voortzetting van het gebruik van HALDOL moet vroegtijdig tijdens de behandeling geëvalueerd worden (zie rubriek 4.4). De behandeling met HALDOL oplossing voor injectie moet worden beëindigd zodra dit klinisch geïndiceerd is. Indien verdere behandeling vereist is, moet orale haloperidol worden gestart met een dosisconversie van 1:1, gevolgd door een dosisaanpassing op basis van de klinische respons.
Acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald • 1 tot 10 mg intramusculair. • De behandeling moet starten met de laagst mogelijke dosis en, indien agitatie aanhoudt, moet deze dosis met tussenpozen van 2 tot 4 uur stapsgewijs aangepast worden, tot maximaal 10 mg/dag.
Behandeling van milde tot matige chorea bij de ziekte van Huntington, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen, en orale therapie niet geschikt is • 2 tot 5 mg intramusculair. • Kan ieder uur worden herhaald totdat de symptomen voldoende onder controle zijn gebracht of tot maximaal 10 mg/dag.
Profylactische monotherapie of gecombineerde profylactische therapie bij patiënten met een matig tot hoog risico op postoperatieve nausea en braken wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen • 1 tot 2 mg intramusculair, bij inductie of 30 minuten voordat anesthesie is uitgewerkt.
Gecombineerde behandeling van postoperatieve nausea en braken wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen • 1 tot 2 mg intramusculair.

Stopzetten van de behandeling

Het is raadzaam haloperidol geleidelijk te stoppen (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

De aanbevolen startdosis van haloperidol bij oudere patiënten is de helft van de laagste dosis bij volwassen.

Afhankelijk van de respons van de patiënt, kunnen verdere doses worden toegediend en aangepast. Het wordt aanbevolen om de dosis bij ouderen voorzichtig en geleidelijk op te titreren.

De maximale dosis is 5 mg/dag.

Doses hoger dan 5 mg/dag dienen enkel overwogen te worden bij patiënten die hogere doses verdragen hebben en na herbeoordeling van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Nierinsufficiëntie

De invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen, doch voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie. Echter, patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kunnen een lagere startdosis nodig hebben, met daaropvolgend dosisaanpassingen met kleinere verhogingen en met grotere tussenpozen dan bij patiënten zonder nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

De invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Aangezien haloperidol in de lever wordt gemetaboliseerd, wordt aanbevolen de startdosis te halveren. Afhankelijk van de respons van de patiënt, kunnen verdere doses worden toegediend en aangepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van HALDOL oplossing voor injectie bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

HALDOL oplossing voor injectie wordt uitsluitend aanbevolen voor intramusculair gebruik (zie rubriek 4.4). Voor instructies voor hantering van HALDOL oplossing voor injectie, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Comateuze toestand.
- Depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS).
- Ziekte van Parkinson.
- Lewy-bodydementie.
- Progressieve supranucleaire verlamming.
- Bekende QTc-intervalverlenging of het congenitale lange QT-syndroom.
- Recent acuut myocardinfarct.
- Niet-gecompenseerd hartfalen.
- Voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie of torsade de pointes.
- Niet-gecorrigeerde hypokaliëmie.
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie

Zeldzame gevallen van plotselinge dood zijn gemeld bij psychiatrische patiënten die werden behandeld met antipsychotica, waaronder haloperidol (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose die met antipsychotica worden behandeld, hebben een verhoogd risico op overlijden. Analyses van zeventien placebogecontroleerde studies (modale duur 10 weken), grotendeels bij patiënten die atypische antipsychotica gebruikten, toonden bij behandelde patiënten een risico op overlijden van 1,6 tot 1,7 keer het risico op overlijden bij patiënten behandeld met

placebo. In de loop van een karakteristiek 10 weken durende gecontroleerde studie was het overlijdenspercentage bij patiënten die met antipsychotica werden behandeld ongeveer 4,5%, vergeleken met een percentage van ongeveer 2,6% in de placebogroep. Hoewel de doodsoorzaak varieerde, bleek het merendeel van de sterfgevallen cardiovasculair (bijv. hartfalen, plotselinge dood) of infectieus (bijv. pneumonie) van aard te zijn. Observationele studies suggereren dat de behandeling van oudere patiënten met haloperidol ook geassocieerd is met een toegenomen mortaliteit. Deze associatie is bij haloperidol mogelijk groter dan bij atypische antipsychotische geneesmiddelen, is het meest uitgesproken in de eerste 30 dagen na de start van de behandeling en houdt minstens 6 maanden aan. In hoeverre deze associatie is toe te schrijven aan het geneesmiddel of dat patiëntkenmerken hier ook een rol in spelen, is nog niet opgehelderd.

HALDOL oplossing voor injectie is niet geïndiceerd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.

Cardiovasculaire effecten

Naast plotselinge dood zijn er QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën gemeld met haloperidol (zie rubriek 4.3 en 4.8). Het risico op deze voorvallen, lijkt toe te nemen met hoge doses, hoge plasmaconcentraties, bij gepredisponeerde patiënten of bij parenteraal gebruik, vooral bij intraveneuze toediening.

HALDOL oplossing voor injectie wordt uitsluitend aanbevolen voor intramusculaire toediening. Als deze oplossing toch intraveneus wordt toegediend, dient continue ECG-monitoring plaats te vinden voor wat betreft QTc-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bradycardie, hartziekte, familiale voorgeschiedenis van QTc-verlenging of een voorgeschiedenis van blootstelling aan grote hoeveelheden alcohol. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten bij wie hoge plasmaconcentraties kunnen optreden (zie rubriek 4.4, Trage CYP2D6 metaboliseerders).

Voorafgaand aan intramusculaire dosis wordt een baseline-ECG aanbevolen. Tijdens de behandeling dient bij alle patiënten de noodzaak van ECG-monitoring op verlenging van het QTc-interval en op ventriculaire aritmieën te worden onderzocht, maar continue ECG-monitoring wordt aanbevolen bij herhaalde intramusculaire doses. ECG-monitoring wordt aanbevolen tot 6 uur na toediening van HALDOL oplossing voor injectie aan patiënten ten behoeve van profylaxe of behandeling van postoperatieve nausea en braken.

Tijdens de behandeling wordt aanbevolen de dosis te verlagen als het QTc-interval verlengd is, maar haloperidol moet worden stopgezet als het QTc-interval langer duurt dan 500 ms.

Verstoring van de elektrolytenbalans zoals hypokaliëmie en hypomagnesiëmie verhoogt de kans op ventriculaire aritmieën en moet worden gecorrigeerd voordat de behandeling met haloperidol wordt gestart. Daarom wordt aangeraden om de elektrolytenbalans bij baseline en periodiek te monitoren.

Tachycardie en hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie) zijn ook gemeld (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden wanneer haloperidol wordt toegediend aan patiënten die hypotensie of orthostatische hypotensie vertonen.

Cerebrovasculaire voorvallen

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies in de populatie met dementie was met enkele atypische antipsychotica sprake van een ongeveer 3-voudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen. In observationele studies waarin het percentage beroertes bij oudere patiënten die waren blootgesteld aan een antipsychoticum werd vergeleken met het percentage beroertes bij degenen die niet aan dergelijke geneesmiddelen waren blootgesteld, werd bij de blootgestelde patiënten een verhoogd

percentage beroertes gevonden. Deze toename kan met alle butyrofenonen, waaronder haloperidol, hoger zijn. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is niet bekend. Voor andere patiëntpopulaties kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten. HALDOL moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor beroerte.

Neuroleptisch maligne syndroom

Haloperidol is in verband gebracht met maligne neurolepticasyndroom: een zeldzame idiosyncratische reactie die wordt gekenmerkt door hyperthermie, gegeneraliseerde spierrigiditeit, autonome instabiliteit, bewustzijnsverandering en verhoogde serumcreatinefosfokinasespiegels. Hyperthermie is vaak een vroeg teken van dit syndroom. De behandeling met antipsychotica moet onmiddellijk worden gestaakt en er moeten passende ondersteunende therapie en nauwlettende monitoring worden ingesteld.

Tardieve dyskinesie

Bij langdurige behandeling met of na stopzetting van het geneesmiddel kan bij sommige patiënten tardieve dyskinesie optreden. Het syndroom wordt voornamelijk gekenmerkt door ritmische, onwillekeurige bewegingen van tong, gezicht, mond of kaak. Bij sommige patiënten kunnen deze manifestaties permanent zijn. Het syndroom kan worden gemaskeerd wanneer de behandeling opnieuw wordt ingesteld, wanneer de dosis wordt verhoogd of wanneer wordt overgeschakeld op een ander antipsychoticum. Als de tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet stopzetting van alle antipsychotica, waaronder HALDOL, worden overwogen.

Extrapiramidale symptomen

Er kunnen extrapiramidale symptomen optreden (bijv. tremor, rigiditeit, hypersalivatie, bradykinesie, akathisia, acute dystonie). Het gebruik van haloperidol is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisia, dat wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of storende rusteloosheid en aandrang tot bewegen, vaak in combinatie met niet kunnen stilzitten of stilstaan. De kans hierop is het grootst in de eerste paar weken van behandeling. Bij patiënten bij wie deze symptomen ontstaan, kan verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Acute dystonie kan optreden tijdens de eerste dagen van de HALDOL-behandeling, maar later optreden van dystonie en optreden van dystonie na een dosisverhoging zijn ook gemeld. Symptomen van dystonie kunnen onder meer zijn: torticollis, gezichtsgrimassen, trismus, tongprotrusie en abnormale oogbewegingen, waaronder oculogyrische crisis. Mannen en jongere leeftijdsgroepen hebben een hoger risico op dergelijke reacties. Bij acute dystonie kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het geneesmiddel stop te zetten.

Antiparkinsonmedicatie van het anticholinerge type kan zo nodig worden voorgeschreven om de extrapiramidale symptomen te behandelen, maar het wordt aanbevolen deze niet standaard voor te schrijven als preventieve maatregel. Als gelijktijdige behandeling met een antiparkinsonmiddel vereist is, kan het nodig zijn dit voort te zetten na stopzetting van HALDOL als de excretie ervan sneller verloopt dan die van haloperidol om de ontwikkeling of verergering van extrapiramidale symptomen te voorkomen. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke toename van de intra-oculaire oogdruk wanneer anticholinerge geneesmiddelen, waaronder antiparkinsonmedicatie, gelijktijdig met HALDOL worden toegediend.

Epileptische aanvallen/convulsies

Er is gemeld dat epileptische aanvallen door haloperidol kunnen worden opgewekt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie en bij patiënten met aandoeningen die kunnen leiden tot epileptische aanvallen (bijv. ontwenning van alcoholgebruik en hersenbeschadiging).

Lever- en galproblemen

Aangezien haloperidol door de lever wordt gemetaboliseerd, wordt de helft van de startdosis geadviseerd en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2). Geïsoleerde gevallen van leverfunctieafwijkingen of hepatitis, het vaakst cholestatische, zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Endocriene problemen

Thyroxine kan de toxiciteit van haloperidol bevorderen. Antipsychoticatherapie dient bij patiënten met hyperthyreoïdie altijd met voorzichtigheid te worden toegediend en altijd in combinatie met een behandeling gericht op euthyreoïdie.

Hormonale effecten van antipsychotica zijn onder meer hyperprolactinemie, die kan leiden tot galactorroe, gynaecomastie en oligomenorroe of amenorroe (zie rubriek 4.8). Weefselkweekonderzoek duidt erop dat de celgroei in humane borsttumoren door prolactine kan worden gestimuleerd. Hoewel er in klinische en epidemiologische studies geen duidelijk verband is aangetoond tussen de toediening van antipsychotica en humane borsttumoren, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. HALDOL moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijke prolactineafhankelijke tumoren (zie rubriek 5.3).

Hypoglykemie en het syndroom van antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie (SIADH) zijn met haloperidol gemeld (zie rubriek 4.8).

Veneuze trombo-embolie

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn met antipsychotica gemeld. Aangezien patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten vóór en tijdens behandeling met HALDOL alle mogelijke risicofactoren voor VTE worden geïdentificeerd en moeten er preventieve maatregelen worden genomen.

Behandelingsrespons en ontwenning

Bij schizofrenie kan het zijn dat de respons op behandeling met antipsychotica vertraagd is.

Indien het gebruik van antipsychotica wordt gestaakt, kan het zijn dat terugkeer van symptomen die gerelateerd zijn aan de onderliggende aandoening pas na verschillende weken of maanden duidelijk wordt.

Er zijn zeer zeldzame meldingen van acute onttrekkingsverschijnselen (inclusief nausea, braken en insomnia) na het abrupt stopzetten van hoge doses antipsychotica. Als voorzorgsmaatregel wordt geleidelijke afbouw aangeraden.

Patiënten met depressie

Het wordt aanbevolen HALDOL niet als monotherapie te gebruiken bij patiënten bij wie depressie overheerst. Het kan worden gecombineerd met antidepressiva om die aandoeningen te behandelen waarbij depressie en psychose naast elkaar voorkomen (zie rubriek 4.5).

Overgang van manie naar depressie

Bij behandeling van manische episoden van een bipolaire stoornis bestaat er een risico dat patiënten overgaan van manie naar depressie. Het is belangrijk om patiënten op een overgang naar een depressieve episode, met de bijbehorende risico's zoals suïcidaal gedrag, te controleren, zodat er kan worden ingegrepen wanneer er een dergelijke overgang plaatsvindt.

Trage CYP2D6 metaboliseerders

HALDOL moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten van wie bekend is dat ze trage metaboliseerders zijn van cytochroom P450 (CYP) 2D6 en die gelijktijdig een CYP3A4-remmer toegediend krijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Cardiovasculaire effecten

HALDOL is gecontra-indiceerd in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.3). Voorbeelden zijn onder meer:

- Klasse IA antiaritmica (bijv. disopyramide, kinidine).
- Klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron, dofetilide, dronedaron, ibutilide, sotalol).
- Bepaalde antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram).
- Bepaalde antibiotica (bijv. azitromycine, claritromycine, erytromycine, levofloxacine, moxifloxacine, telitromycine).
- Andere antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozide, ziprasidon)
- Bepaalde antimycotica (bijv. pentamidine).
- Bepaalde antimalariamiddelen (bijv. halofantrine).
- Bepaalde gastro-intestinale geneesmiddelen (bijv. dolasetron).
- Bepaalde geneesmiddelen gebruikt bij kanker (bijv. toremifen, vandetanib).
- Bepaalde andere geneesmiddelen (bijv. bepridil, methadon).

Deze lijst is niet volledig.

Voorzichtigheid is geboden wanneer HALDOL wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de elektrolytenbalans verstoren (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van haloperidol kunnen verhogen

Haloperidol wordt via verschillende routes gemetaboliseerd (zie rubriek 5.2). De belangrijkste routes zijn glucuronidering en ketonreductie. Het cytochroom P450-enzymsysteem is er ook bij betrokken, in het bijzonder CYP3A4 en, in mindere mate, CYP2D6. Remming van deze metabole routes door een ander geneesmiddel of een afname van de activiteit van het CYP2D6-enzym kan resulteren in verhoogde haloperidolconcentraties. Het effect van CYP3A4-remming en van verlaagde activiteit van het CYP2D6-enzym kan additief zijn (zie rubriek 5.2). Gebaseerd op beperkte en soms tegenstrijdige informatie kan de potentiële stijging van de haloperidolplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4- en/of CYP2D6-remmer variëren tussen 20 en 40%, hoewel in sommige gevallen stijgingen tot wel 100% zijn gemeld. Voorbeelden van geneesmiddelen die de haloperidolplasmaconcentraties kunnen verhogen (gebaseerd op klinische ervaring of een geneesmiddelinteractiemechanisme) zijn onder meer:

- CYP3A4-remmers – alprazolam, fluvoxamine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, saquinavir, verapamil, voriconazol.
- CYP2D6-remmers – bupropion, chloorpromazine, duloxetine, paroxetine, promethazine, sertraline, venlafaxine.
- Remmers van zowel CYP3A4 als CYP2D6: fluoxetine, ritonavir.
- Onduidelijk mechanisme – buspiron.

Deze lijst is niet volledig.

Verhoogde plasmaconcentraties van haloperidol kunnen resulteren in een verhoogd risico op ongewenste voorvallen, waaronder QTc-verlenging (zie rubriek 4.4). Verlenging van QTc is waargenomen wanneer haloperidol werd gegeven in combinatie met de metabole remmers ketoconazol (400 mg/dag) en paroxetine (20 mg/dag).

Het wordt aanbevolen patiënten die haloperidol tegelijk met dergelijke geneesmiddelen innemen, te monitoren op tekenen of symptomen van verhoogde of verlengde farmacologische effecten van haloperidol en de dosis HALDOL te verlagen voor zover noodzakelijk wordt geacht.

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van haloperidol kunnen verlagen

Gelijktijdige toediening van haloperidol met krachtige enzyminductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentraties van haloperidol geleidelijk verlagen zodanig dat de werkzaamheid kan afnemen. Voorbeelden zijn onder meer:

- Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

Deze lijst is niet volledig.

Na enkele dagen behandeling kan enzyminductie worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt doorgaans waargenomen na ongeveer 2 weken en kan na het stoppen van de behandeling met het betreffende geneesmiddel nog eenzelfde periode aanhouden. Tijdens combinatiebehandeling met CYP3A4-inductoren wordt aanbevolen patiënten te monitoren en de dosis HALDOL te verhogen voor zover noodzakelijk wordt geacht. Na stopzetting van de CYP3A4-inductor kan de concentratie van haloperidol geleidelijk stijgen en het kan daarom nodig zijn de dosis HALDOL te verlagen.

Van natriumvalproaat is bekend dat het de glucuronidering remt, maar geen invloed heeft op de plasmaconcentraties van haloperidol.

Effect van haloperidol op andere geneesmiddelen

Haloperidol kan de onderdrukking van het CZS die wordt veroorzaakt door alcohol of geneesmiddelen met een CZS-onderdrukkende werking, zoals hypnotica, sedativa of sterke analgetica, versterken. Bij een combinatie met methyldopa is ook een versterkt effect op het CZS gemeld.

Haloperidol kan de werking van adrenaline en andere sympathicomimetica (bijv. stimulantia zoals amfetaminen) tegengaan en de bloeddrukverlagende effecten van adrenerge blokkerende middelen zoals guanethidine ongedaan maken.

Haloperidol kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegengaan.

Haloperidol is een remmer van CYP2D6. Haloperidol remt het metabolisme van tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine, desipramine), waardoor de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen stijgen.

Andere vormen van interactie

In zeldzame gevallen werden de volgende symptomen gemeld tijdens het gelijktijdige gebruik van lithium en haloperidol: encefalopathie, extrapiramidale symptomen, tardieve dyskinesie, neuroleptisch maligne syndroom, acuut hersensyndroom en coma. De meeste van deze symptomen waren reversibel. Het blijft onduidelijk of dit een onmiskenbaar ziektebeeld betreft.

Niettemin wordt geadviseerd om bij patiënten die gelijktijdig met lithium en HALDOL worden behandeld, de therapie onmiddellijk te staken als dergelijke symptomen optreden.

Antagonisme van de werking van het anticoagulans fenindion is gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 400 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat haloperidol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Echter, er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van geboorteafwijkingen na foetale blootstelling aan haloperidol, meestal in combinatie met andere geneesmiddelen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van HALDOL te vermijden tijdens de zwangerschap.

Pasgeborenen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder haloperidol) hebben risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die in ernst en in duur kunnen variëren. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood of voedingsstoornis. Daarom wordt aanbevolen pasgeboren zuigelingen nauwlettend te monitoren.

Borstvoeding

Haloperidol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Kleine hoeveelheden haloperidol zijn aangetoond in het plasma en de urine van met moedermelk gevoede pasgeborenen van moeders die behandeld zijn met haloperidol Er is onvoldoende informatie over de effecten van haloperidol bij met moedermelk gevoede zuigelingen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met HALDOL moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Haloperidol verhoogt de prolactinespiegel. Hyperprolactinemie kan hypothalamisch GnRH onderdrukken, resulterend in een verminderde afgifte van gonadotrofinen uit de hypofyse. Dit kan de reproductieve functie remmen door verstoring van de gonadale steroïdogenese bij zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

HALDOL heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enige mate van sedatie of verminderde alertheid kan optreden, met name bij hogere doses en aan het begin van de behandeling en kan door alcohol worden versterkt. Het is aanbevolen patiënten te adviseren om tijdens de behandeling geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot hun gevoeligheid bekend is.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van haloperidol werd onderzocht bij 284 met haloperidol behandelde patiënten die deelnamen aan 3 placebogecontroleerde klinische studies, en bij 1.295 met haloperidol behandelde patiënten die deelnamen aan 16 dubbelblinde actief-gecontroleerde klinische studies.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies waren de meest gemelde bijwerkingen: extrapiramidale aandoening (34%), insomnia (19%), agitatie (15%), hyperkinesie (13%),

hoofdpijn (12%), psychotische stoornis (9%), depressie (8%), gewicht verhoogd (8%), tremor (8%), hypertonie (7%), orthostatische hypotensie (7%), dystonie (6%) en somnolentie (5%).

Daarnaast werd de veiligheid van haloperidoldecanoaat onderzocht bij 410 patiënten die deelnamen aan 3 comparatorstudies (bij 1 studie werden haloperidoldecanoaat en flufenazine vergeleken en bij 2 studies werden de decanoaatformulering en oraal haloperidol vergeleken), 9 open-labelstudies en 1 dosisresponsstudie.

In tabel 2 staan de bijwerkingen als volgt vermeld:

- Gemeld in klinische studies met haloperidol.
- Gemeld in klinische studies met haloperidoldecanoaat en gerelateerd aan het werkzame deel.
- Afkomstig van postmarketingervaring met haloperidol en haloperidoldecanoaat.

De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op (of geschat op basis van) klinische studies of epidemiologische studies met haloperidol en zijn geclassificeerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak:	≥1/10
Vaak:	≥1/100, <1/10
Soms:	≥1/1.000, <1/100
Zelden:	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden:	<1/10.000
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De bijwerkingen worden gepresenteerd volgens systeem/orgaanklasse en binnen elke frequentiecategorie in afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	**Bijwerking**				
	Frequentie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie		Pancytopenie Agranulocytose Trombocytopenie Neutropenie
Immuun-systeem-aandoeningen			Overgevoelig-heid		Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen				Hyperprolactinemie	Antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen					Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Agitatie Insomnia	Psychotische stoornis Depressie	Verwarde toestand Libidoverlies Verminderd libido Rusteloosheid		

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Zenuwstelsel-aandoeningen	Extrapiramidale aandoening Hyperkinesie Hoofdpijn	Tardieve dyskinesie Akathisia Bradykinesie Dyskinesie Dystonie Hypokinesie Hypertonie Duizeligheid Somnolentie Tremor	Convulsie Parkinsonisme Sedatie Spiercontracties onwillekeurig	Neuroleptisch maligne syndroom Motore disfunctie Nystagmus	Akinesie Tandradfenomeen Masker gelaat
Oog-aandoeningen		Oculogyrische crisis Visuele stoornis	Gezichts-vermogen wazig		
Hart-aandoeningen			Tachycardie		Ventrikelfibrilleren Torsade de pointes Ventriculaire tachycardie Extrasystoles
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie Orthostatische hypotensie			
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu	Bronchospasme	Larynxoedeem Laryngospasme
Maagdarm-stelsel-aandoeningen		Braken Nausea Constipatie Droge mond Speeksel-hypersecretie			
Lever- en gal-aandoeningen		Leverfunctietests abnormaal	Hepatitis Geelzucht		Acuut leverfalen Cholestase
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Fotosensitiviteit sreactie Urticaria Pruritus Hyperhidrose		Angio-oedeem Exfoliatieve dermatitis Leukocytoclastische vasculitis
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Torticollis Spierrigiditeit Spierspasmen Skeletspier-stijfheid	Trismus Spiertrekkingen	Rabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen		Urineretentie			
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Geneesmiddel-ontwennings-verschijnselen-syndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen		Erectiele disfunctie	Amenorroe Galactorroe Dysmenorroe Borstpijn Gevoelige borsten	Menorragie Menstruatiestoornis Seksuele disfunctie	Priapisme Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen			Hyperthermie Oedeem Loopstoornis		Plotselinge dood Gezichtsoedeem Hypothermie
Onderzoeken		Gewicht verhoogd Gewicht verlaagd		Elektrocardiogram QT verlengd	

QT-verlenging op elektrocardiogram, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrilleren, ventriculaire tachycardie), torsade de pointes en plotselinge dood zijn met haloperidol gemeld.

Klasse-effecten van antipsychotica

Bij gebruik van antipsychotica is hartstilstand gemeld.

Bij gebruik van antipsychotica zijn gevallen gemeld van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en diepveneuze trombose. De frequentie is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

De manifestaties van overdosering van haloperidol zijn een verergering van de bekende farmacologische effecten en bijwerkingen. De meest prominente symptomen zijn ernstige extrapiramidale reacties, hypotensie en sedatie. Een extrapiramidale reactie manifesteert zich als spierrigiditeit en een gegeneraliseerde of gelokaliseerde tremor. Hypertensie, eerder dan hypotensie, is ook mogelijk.

In extreme gevallen lijkt de patiënt comateus met ademhalingsdepressie en hypotensie die zo ernstig kunnen zijn dat er een shockachtige toestand optreedt. Er dient rekening te worden gehouden met het risico op ventriculaire aritmieën, mogelijk in relatie met QTc-verlenging

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. De behandeling is ondersteunend. Dialyse wordt niet aanbevolen bij de behandeling van overdosering, omdat op deze manier slechts zeer kleine hoeveelheden haloperidol worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

Voor comateuze patiënten moet een vrije luchtweg worden gecreëerd door middel van een orofaryngeale luchtweg of endotracheale buis. Bij ademhalingsdepressie kan kunstmatige beademing noodzakelijk zijn.

Het wordt aanbevolen het ECG en de vitale functies te monitoren en dit voort te zetten tot het ECG weer normaal is. Behandeling van ernstige aritmieën met geschikte antiaritmische maatregelen wordt aanbevolen.

Hypotensie en circulatoire collaps kunnen worden behandeld met intraveneuze toediening van vocht, plasma of geconcentreerd albumine en vasopressoren, zoals dopamine of noradrenaline. Adrenaline dient niet te worden gebruikt, omdat het in aanwezigheid van haloperidol sterke hypotensie kan veroorzaken.

In gevallen van ernstige extrapiramidale reacties wordt parenterale toediening van een antiparkinsonmiddel aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica; antipsychotica; butyrofenonderivaten, ATC-code: N05AD01.

Werkingsmechanisme

Haloperidol is een antipsychoticum behorend tot de groep van de butyrofenonen. Het is een krachtige dopamine type 2-receptorantagonist met centrale werking en vertoont, bij de aanbevolen doses, een lage alfa-1-anti-adrenerge werking en geen antihistaminerge of anticholinerge werking.

Farmacodynamische effecten

Haloperidol onderdrukt waanideeën en hallucinaties als direct gevolg van blokkering van de dopaminerge signaaloverdracht in de mesolimbische route. Het centrale dopamineblokkerende effect beïnvloedt de basale ganglia (nigrostriatale banen). Haloperidol veroorzaakt een efficiënte psychomotorische sedatie, wat het gunstige effect verklaart op manie en andere agitatiesyndromen.

De activiteit op de basale ganglia ligt waarschijnlijk aan de basis van de ongewenste extrapiramidale motorische effecten (dystonie, akathisia en parkinsonisme).

De antidopaminerge effecten van haloperidol op lactotrope cellen in de hypofysevoorkwab verklaren de hyperprolactinemie door remming van dopamine-gemedieerde tonische remming van de prolactineafgifte. Daarenboven vormt het antidopaminerge effect op de chemoreceptor-triggerzone van de area postrema een verklaring voor de werking tegen nausea en braken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen.

Absorptie

Na intramusculaire toediening wordt haloperidol volledig geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties van haloperidol worden bereikt binnen 20 à 40 minuten.

Distributie

De gemiddelde binding van haloperidol aan plasma-eiwitten is bij volwassenen ongeveer 88 tot 92%. Voor de binding aan plasma-eiwitten is sprake van een hoge interindividuele variabiliteit. Haloperidol wordt snel gedistribueerd naar diverse weefsels en organen, zoals blijkt uit het hoge verdelingsvolume (gemiddelde waarden 8 tot 21 l/kg na intraveneuze toediening). Haloperidol passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Het passeert ook de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Haloperidol wordt uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole routes van haloperidol bij de mens zijn onder meer glucuronidering, ketonreductie, oxidatieve N-dealkylering en vorming van pyridiniummetabolieten. De metabolieten van haloperidol zouden geen aanzienlijke bijdrage leveren aan de werking van het middel; echter, de reductieroute maakt ongeveer 23% uit van de biotransformatie en terugomzetting van de gereduceerde metaboliet van haloperidol tot haloperidol kan niet volledig worden uitgesloten. De cytochroom P450-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 zijn betrokken bij het metabolisme van haloperidol. Remming of inductie van CYP3A4, of remming van CYP2D6, kan het metabolisme van haloperidol beïnvloeden. Een afname in de CYP2D6-enzymactiviteit kan resulteren in verhoogde haloperidolconcentraties.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van haloperidol bedraagt gemiddeld 21 uur (bereik van 13 tot 36 uur) na intramusculaire toediening. De schijnbare klaring van haloperidol na extravasculaire toediening varieert van 0,9 tot 1,5 l/uur/kg en is verlaagd bij slechte metaboliseerders van CYP2D6. Verminderde CYP2D6-enzymactiviteit kan resulteren in verhoogde concentraties van haloperidol. In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met schizofrenie werd de interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt, %) voor de klaring van haloperidol geschat op 44%. Na intraveneuze toediening van haloperidol werd 21% van de dosis via de feces geëlimineerd en 33% via de urine. Minder dan 3% van de dosis wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij volwassenen bestaat er een lineaire relatie tussen de dosis en de plasmaspiegel van haloperidol.

Speciale populaties

Ouderen

Bij toediening van dezelfde dosis waren de plasmaconcentraties van haloperidol bij oudere patiënten hoger dan bij jongere volwassenen. Resultaten van kleinschalige klinische studies duiden op een lagere klaring en een langere eliminatiehalfwaardetijd van haloperidol bij oudere patiënten. De resultaten vallen binnen de waargenomen variabiliteit van de farmacokinetiek van haloperidol. Bij oudere patiënten wordt een dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De invloed van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Ongeveer een derde van de dosis haloperidol wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk als metabolieten. Minder dan 3% van de toegediende haloperidol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De metabolieten van haloperidol zouden geen aanzienlijke bijdrage leveren aan de activiteit van het middel, hoewel terugomzetting van de gereduceerde metaboliet van haloperidol tot haloperidol niet volledig kan worden uitgesloten. Ook al beïnvloedt een gestoorde nierfunctie naar verwachting de eliminatie van haloperidol

niet in klinisch relevante mate, toch is voorzichtigheid geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie, en in het bijzonder bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, vanwege de lange halfwaardetijd van haloperidol en zijn gereduceerde metaboliet en mogelijke accumulatie (zie rubriek 4.2).

Vanwege het grote distributievolume van haloperidol en de sterke eiwitbinding worden door dialyse maar zeer kleine hoeveelheden verwijderd.

Leverinsufficiëntie

De invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van haloperidol is niet onderzocht. Leverinsufficiëntie kan echter aanzienlijke effecten hebben op de farmacokinetiek van haloperidol, omdat haloperidol uitgebreid in de lever wordt gemetaboliseerd. Daarom wordt de helft van de startdosis geadviseerd en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Therapeutische concentraties

Op grond van gepubliceerde gegevens afkomstig van meerdere klinische studies wordt bij de meeste patiënten met acute of chronische schizofrenie een therapeutische respons bereikt bij plasmaconcentraties van 1 tot 10 ng/ml. Bij een subgroep van patiënten kan er een hogere concentratie nodig zijn ten gevolge van een sterke interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek van haloperidol.

Bij patiënten met een eerste episode van schizofrenie kan therapeutische respons worden verkregen bij concentraties van slechts 0,6 tot 3,2 ng/ml, geschat op basis van metingen van D_2-receptorbezetting, en ervan uitgaand dat een D_2-receptorbezettingsgraad van 60 tot 80% het meest geschikt is om therapeutische respons te verkrijgen en extrapiramidale symptomen te beperken. Gemiddeld, worden concentraties in dit bereik verkregen met doses van 1 tot 4 mg per dag.

Vanwege de hoge interindividuele variabiliteit met betrekking tot zowel de farmacokinetiek als de relatie tussen concentratie en effect van haloperidol wordt aanbevolen de individuele dosis haloperidol aan te passen op basis van de respons van de patiënt, waarbij rekening wordt gehouden met gegevens die duiden op een vertragingstijd van 5 dagen om de helft van de maximale therapeutische respons te bereiken. In individuele gevallen kan bepaling van de concentratie van haloperidol in het bloed worden overwogen.

Cardiovasculaire effecten

Het risico op QTc-verlenging neemt toe met de dosis haloperidol en met de plasmaconcentraties van haloperidol.

Extrapiramidale symptomen

Binnen het therapeutische bereik kunnen zich extrapiramidale symptomen voordoen, hoewel de frequentie doorgaans hoger is met doses die leiden tot concentraties boven het therapeutisch bereik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosis en genotoxiciteit. Bij knaagdieren werden na toediening van haloperidol vermindering van de vruchtbaarheid, beperkte teratogeniteit en embryotoxische effecten waargenomen.

In een carcinogeniteitsonderzoek van haloperidol werden bij vrouwtjesmuizen dosisafhankelijke toenamen gezien in hypofyseadenomen en borstkliercarcinomen. Deze tumoren worden mogelijk veroorzaakt door langdurig dopamine D2-antagonisme en hyperprolactinemie. De relevantie van het aantonen van deze tumoren bij knaagdieren voor het risico bij de mens is onbekend.

In diverse gepubliceerde *in-vitro*-studies is aangetoond dat haloperidol het cardiale hERG-kanaal blokkeert. In een aantal *in-vivo*-studies heeft intraveneuze toediening van haloperidol in enkele diermodellen geleid tot aanzienlijke QTc-verlenging bij doses van ongeveer 0,3 mg/kg, die resulteerden in C_{max}-plasmaspiegels die ten minste 7 tot 14 keer hoger waren dan de therapeutische plasmaconcentraties van 1 tot 10 ng/ml die werkzaam waren bij het merendeel van de patiënten in klinische studies. Deze intraveneuze doses, die het QTc-interval verlengden, veroorzaakten geen aritmieën. In sommige dieronderzoeken veroorzaakten hogere intraveneuze doses haloperidol van 1 mg/kg of hoger QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën bij C_{max}-plasmaspiegels die ten minste 38 tot 137 keer hoger waren dan de therapeutische plasmaconcentraties die werkzaam waren bij het merendeel van de patiënten in klinische studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een amberkleurige glazen ampul.

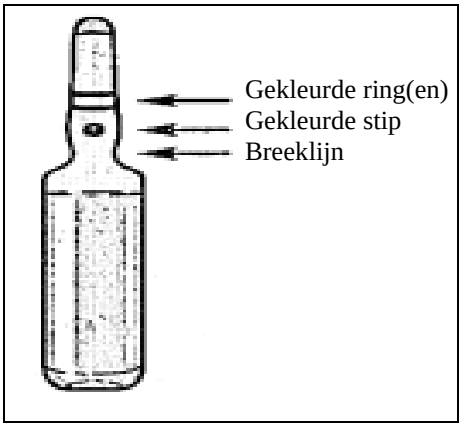
Verpakkingen van 1 of 5 ampullen; multiverpakkingen met 30 ampullen (3 verpakkingen van 10) of 50 ampullen (10 verpakkingen van 5).

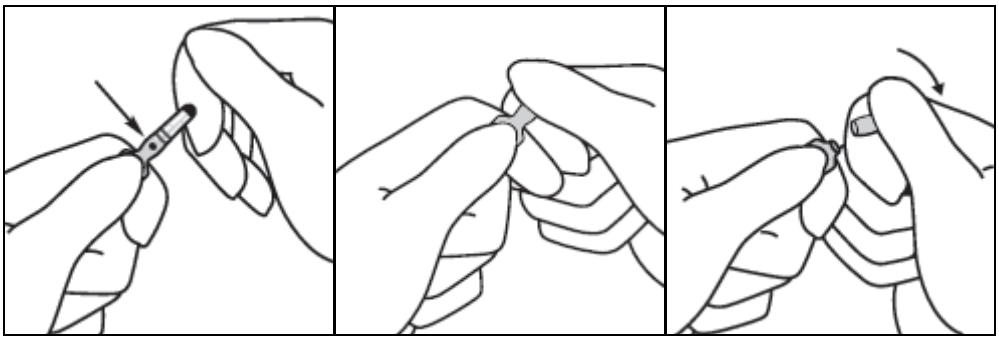
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

OPC-ampullen

- Rol de ampul vóór gebruik kort tussen beide handpalmen om het middel op te warmen.
- Pak de ampul tussen duim en wijsvinger, en laat daarbij de top van de ampul vrij.
- Houd met de andere hand de top van de ampul vast door de wijsvinger tegen de hals van de ampul en de duim op de gekleurde stip en evenwijdig aan de gekleurde identificatieringen te plaatsen.
- Houd de duim op de stip, breek de top van de ampul met een krachtige beweging af terwijl u het andere gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.





Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 03185.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 1972

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 30 augustus 2023.