SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HALDOL 5 mg tabletten
HALDOL 2 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg tablet bevat 5 mg haloperidol.

Drank – container met druppelpipet:
Elke druppel drank bevat 0,1 mg haloperidol (elke ml bevat 2 mg haloperidol).

Drank – flesje met doseerspuit voor orale toediening:
Elke ml drank bevat 2 mg haloperidol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 5 mg tablet bevat 69,4 mg lactosemonohydraat.
Elke ml drank bevat 1,9 mg methylparahydroxybenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Drank.

5 mg tabletten:
Blauwe, ronde, biconvexe tablet met kruisgleuf aan één zijde en de inscriptie “EP” aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Drank:
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassen patiënten van 18 jaar en ouder

- Behandeling van schizofrenie en schizoaffectieve stoornis.
- Acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald.
- Behandeling van matige tot ernstige manische episoden geassocieerd met bipolaire stoornis type I.
- Behandeling van acute psychomotorische agitatie geassocieerd met een psychotische stoornis of manische episoden van bipolaire stoornis type I.
- Behandeling van aanhoudende agressie en psychotische symptomen bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald en wanneer er een risico bestaat dat de patiënt een gevaar vormt voor zichzelf of anderen.
- Behandeling van ticstoornissen, waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette, bij patiënten met ernstige beperkingen nadat educatieve, psychologische en andere 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.

Pediatrische patiënten

Behandeling van:

- Schizofrenie bij adolescenten van 13 tot en met 17 jaar wanneer andere farmacologische behandelingen gefaald hebben of niet worden verdragen.
- Aanhoudende, ernstige agressie bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar met autisme of een pervasieve ontwikkelingsstoornis, wanneer andere behandelingen gefaald hebben of niet worden verdragen.
- Ticstoornissen, waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette, bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar met ernstige beperkingen nadat educatieve, psychologische en andere farmacologische behandelingen hebben gefaald.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Een lage startdosis wordt aanbevolen welke vervolgens kan worden aangepast aan de hand van de respons van de patiënt. Patiënten dienen altijd met de laagst mogelijke, effectieve onderhoudsdosis te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Tabletten:
De aanbevolen dosis voor HALDOL tabletten is weergegeven in Tabel 1.

Drank:
De aanbevolen doses voor HALDOL drank is weergegeven in Tabel 1.

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

Behandeling van schizofrenie en schizoaffectieve stoornis • 2 tot 10 mg/dag oraal, als enkele dosis of verdeeld over 2 doses. Patiënten met een eerste psychotische episode in het kader van schizofrenie reageren meestal op 2 tot 4 mg/dag, terwijl patiënten die meerdere psychotische episoden in het kader van schizofrenie hebben doorgemaakt doses tot 10 mg/dag nodig kunnen hebben. • De dosis kan om de 1 tot 7 dagen worden aangepast. • Doses boven de 10 mg/dag blijken geen betere werkzaamheid te vertonen dan lagere doses bij de meerderheid van de patiënten, en kunnen resulteren in een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen. Wanneer een dosis van meer dan 10 mg/dag in aanmerking wordt genomen, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt tegen elkaar afgewogen worden. • De maximale dosis is 20 mg/dag, omdat bij behandeling met hogere doses de veiligheidsrisico's zwaarder wegen dan de klinische voordelen.
Acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald • 1 tot 10 mg/dag oraal, als enkele dosis of verdeeld over 2 tot 3 doses. • De behandeling moet starten met de laagst mogelijke dosis en de dosis moet met tussenpozen van 2 tot 4 uur stapsgewijs aangepast worden tot maximaal 10 mg/dag als de agitatie aanhoudt.
Behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis type I • 2 tot 10 mg/dag oraal, als enkele dosis of verdeeld over 2 doses. • De dosis kan om de 1 tot 3 dagen worden aangepast. • Doses boven de 10 mg/dag blijken geen betere werkzaamheid te vertonen dan lagere doses bij de meerderheid van de patiënten, en kunnen resulteren in een verhoogde incidentie van extrapiramidale symptomen. Wanneer een dosis van meer dan 10 mg/dag in aanmerking wordt genomen, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt tegen elkaar afgewogen worden. • De maximale dosis is 15 mg/dag, omdat bij behandeling met hogere doses de veiligheidsrisico's zwaarder wegen dan de klinische voordelen. • Het moet vroeg in de behandeling beoordeeld worden of het gebruik van HALDOL moet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).
Behandeling van acute psychomotorische agitatie bij psychotische stoornis of manische episoden van bipolaire stoornis type I • 5 tot 10 mg oraal, indien nodig herhalen na 12 uur tot maximaal 20 mg/dag. • Het moet vroeg in de behandeling beoordeeld worden of het gebruik van HALDOL moet worden voortgezet (zie rubriek 4.4). • Voor de dosisconversie bij een overgang van haloperidol intramusculaire injectie op HALDOL oraal moet in eerste instantie een ratio van 1:1 te gehanteerd worden, gevolgd door een dosisaanpassing op basis van de klinische respons.
Behandeling van aanhoudende agressie en psychotische symptomen bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald en er een risico bestaat dat de patiënt een gevaar vormt voor zichzelf of anderen • 0,5 tot 5 mg/dag oraal, als enkele dosis of verdeeld over 2 doses.

• De dosis kan om de 1 tot 3 dagen worden aangepast. • De noodzaak van voortzetting van de behandeling moet na uiterlijk 6 weken worden herbeoordeeld.
Behandeling van ticstoornissen, waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette, bij patiënten met ernstige beperkingen nadat educatieve, psychologische en andere farmacologische behandelingen geen resultaat hebben gehad • 0,5 tot 5 mg/dag oraal, als enkele dosis of verdeeld over 2 doses. • De dosis kan om de 1 tot 7 dagen worden aangepast. • De noodzaak van voortzetting van behandeling moet om de 6 tot 12 maanden worden herbeoordeeld.
Behandeling van milde tot matige chorea bij de ziekte van Huntington, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen • 2 tot 10 mg/dag oraal, als enkele dosis of verdeeld over 2 doses. • De dosis kan om de 1 tot 3 dagen worden aangepast.

HALDOL drank moet gebruikt worden voor eenmalige doses van minder dan 1 mg die niet mogelijk zijn met HALDOL tabletten.

Drank:
HALDOL drank in een container met druppelpipet is bedoeld om te worden gebruikt voor eenmalige doses tot 2 mg haloperidol (gelijk aan 20 druppels).

HALDOL drank in een flesje met doseerspuit voor orale toediening is bedoeld om te worden gebruikt voor eenmalige doses van 0,5 mg haloperidol en hoger (gelijk aan 0,25 ml en meer).

Het aantal druppels dat of de hoeveelheid (ml) die bij gebruik van HALDOL drank nodig is voor een bepaalde eenmalige dosis, wordt aangegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Conversietabel voor HALDOL drank (2 mg/ml)

mg haloperidol	Aantal druppels HALDOL (container met druppelpipet)	ml HALDOL (flesje met doseerspuit voor orale toediening)
0,1 mg	1 druppel	-
0,2 mg	2 druppels	-
0,3 mg	3 druppels	-
0,4 mg	4 druppels	-
0,5 mg	5 druppels	0,25 ml
1 mg	10 druppels	0,5 ml
2 mg	20 druppels	1 ml
5 mg	-	2,5 ml
10 mg	-	5 ml
15 mg	-	7,5 ml
20 mg	-	10 ml

Stopzetten van de behandeling

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

Vergeten dosis

Geadviseerd wordt dat een patiënt die een dosis heeft vergeten de volgende dosis volgens schema inneemt en geen dubbele dosis inneemt.

Speciale populaties

Ouderen

In klinische studies met oraal haloperidol bij de behandeling van ticstoornissen, waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette, waren geen patiënten van 65 jaar of ouder betrokken.

Voor oudere patiënten worden de volgende startdoses van haloperidol aanbevolen:

- Behandeling van aanhoudende agressie en psychotische symptomen bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald en wanneer er een risico bestaat dat de patiënt een gevaar vormt voor zichzelf of anderen – 0,5 mg/dag.
- Alle overige indicaties – de helft van de laagste dosis voor volwassenen.

De dosis van haloperidol kan worden aangepast aan de respons van de patiënt. Het wordt aanbevolen om de dosis bij ouderen voorzichtig en geleidelijk op te titreren.

De maximale dosis bij oudere patiënten 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 uitgebreid in de lever wordt gemetaboliseerd, wordt aanbevolen de startdosis te halveren en de dosis met kleinere stappen te verhogen en met langere tussenpozen aan te passen dan bij patiënten zonder leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Tabletten:
De aanbevolen doses voor HALDOL tabletten zijn weergegeven in Tabel 3.

Drank:
De aanbevolen doses voor HALDOL drank zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3: Haloperidol dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten

Behandeling van schizofrenie bij adolescenten van 13 tot en met 17 jaar wanneer andere farmacologische behandelingen gefaald hebben of niet worden verdragen • De aanbevolen dosis is 0,5 tot 3 mg/dag en wordt oraal toegediend, bij voorkeur in meerdere doses (2 tot 3 maal per dag). • Het wordt aanbevolen de voordelen en risico's per patiënt af te wegen wanneer een dosis van meer dan 3 mg/dag worden overwogen. • De maximale aanbevolen dosis is 5 mg/dag. • De duur van de behandeling moet per patiënt worden geëvalueerd.
Behandeling van aanhoudende, ernstige agressie bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar met autisme of een pervasieve ontwikkelingsstoornis, wanneer andere behandelingen gefaald hebben of niet worden verdragen • De aanbevolen dosis is 0,5 tot 3 mg/dag bij kinderen van 6 tot en met 11 jaar en 0,5 tot 5 mg/dag bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar, en wordt oraal toegediend, bij voorkeur in meerdere doses (2 tot 3 maal per dag). • De noodzaak van voortzetting van behandeling moet na 6 weken worden herbeoordeeld.
Behandeling van ticstoornissen, waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette, bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar met ernstige beperkingen nadat educatieve, psychologische en andere farmacologische behandelingen hebben gefaald. • De aanbevolen dosis is 0,5 tot 3 mg/dag bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar, en wordt oraal toegediend, bij voorkeur in meerdere doses (2 tot 3 maal per dag). • De noodzaak van voortzetting van behandeling moet om de 6 tot 12 maanden worden herbeoordeeld.

Tabletten:
De veiligheid en werkzaamheid van HALDOL tabletten zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan de leeftijden die zijn vermeld bij de indicaties. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 3 jaar.

Drank:
De veiligheid en werkzaamheid van HALDOL drank zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan de leeftijden die zijn vermeld bij de indicaties. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 3 jaar.

Wijze van toediening

Tabletten:
HALDOL tabletten zijn voor oraal gebruik.

Drank:
HALDOL drank is voor oraal gebruik. De drank mag met water worden gemengd om de toediening van de dosis te bevorderen, maar mag niet worden gemengd met een andere vloeistof. De verdunde oplossing moet onmiddellijk worden ingenomen.

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.

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.

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 behandeling 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. 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 neuroleptisch maligne syndroom: 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 gemaskeerd worden 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 dosisaanpassing 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.

Pediatrische patiënten

Beschikbare veiligheidsgegevens met betrekking tot pediatrische patiënten wijzen op een risico op het ontstaan van extrapiramidale symptomen, waaronder tardieve dyskinesie en sedatie. Er is een beperkte hoeveelheid langetermijnveiligheidsgegevens beschikbaar.

Hulpstoffen van HALDOL

5 mg tabletten:
HALDOL 5 mg tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

HALDOL 5 mg tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 4 tabletten (overeenkomend met de maximale dosis HALDOL per dag), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Drank:
HALDOL drank bevat methylparahydroxybenzoaat, dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).

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 4 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 4: 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		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Extrapirami-dale 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

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Maag-darmstelsel-aandoeningen		Braken Nausea Constipatie Droge mond Speeksel-hypersecretie			
Lever- en gal-aandoeningen		Leverfunctie-tests abnormaal	Hepatitis Geelzucht		Acuut leverfalen Cholestase
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Fotosensitivi-teitsreactie Urticaria Pruritus Hyperhidrose		Angio-oedeem Exfoliatieve dermatitis Leukocyto-clastische 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)
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 Gezichts-oedeem 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 gehouden te worden met het risico op ventriculaire aritmieën, mogelijk in relatie met QTc-verlenging.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. De behandeling is ondersteunend. De werkzaamheid van geactiveerde kool is niet vastgesteld. 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, acathisie 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van de tablet of de drank is de gemiddelde biologische beschikbaarheid 60-70%. Piekplasmaspiegels van haloperidol worden meestal binnen 2-6 uur na orale dosis bereikt. Er is een hoge interindividuele variabiliteit in plasmaconcentraties waargenomen. Steady state wordt binnen 1 week na aanvang van de behandeling bereikt.

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 24 uur (de gemiddelden variëren tussen de 15 en 37 uur) na orale 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 van haloperidol en de plasmaconcentraties.

Speciale populaties

Ouderen

Bij toediening van dezelfde dosis waren de plasmaconcentraties van haloperidol bij ouderen 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 slechts 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 dosisaanpassing geadviseerd en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

In studies met in totaal 78 pediatrische patiënten met verschillende aandoeningen (schizofrenie, psychotische stoornissen, syndroom van Gilles de la Tourette, autisme) en die orale doses haloperidol tot maximaal 30 mg/dag kregen, is een beperkte hoeveelheid gegevens over plasmaconcentraties verkregen. Aan deze studies deden voornamelijk kinderen en jongeren mee in de leeftijd van 2 tot en met 17 jaar. Plasmaconcentraties die op verschillende tijdstippen en bij verschillende behandelduren zijn bepaald, bleken ofwel niet-detecteerbaar, of liepen op tot maximaal 44,3 ng/ml. Net als bij volwassenen werd er een hoge interindividuele variabiliteit in plasmaconcentraties waargenomen. Vergeleken met de volwassenen was er bij de kinderen sprake van een trend richting kortere halfwaardetijden.

In 2 studies met kinderen die haloperidol kregen voor de behandeling van tics en het syndroom van Gilles de la Tourette werd er bij plasmaconcentraties van 1 tot 4 ng/ml een positieve respons gezien.

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 in 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

Tabletten 5 mg:
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Talk
Gehydrogeneerde katoenzaadolie
Natrium disulfonaat indigotine (E132).

Drank:
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Melkzuur
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tabletten:
Niet van toepassing.

Drank:
HALDOL drank mag met water worden gemengd om de toediening van de dosis te bevorderen, maar mag niet worden gemengd met een andere vloeistof (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

Tabletten:
3 jaar.

Drank:
3 jaar.

Na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tabletten:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Drank:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten 5 mg:
PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingen met 20, 25, 30, 50, 60, 100, 150, 250 of 300 tabletten.

Drank – container met druppelpipet:
15 ml of 30 ml oplossing in een LDPE-container met druppelpipet, met een kindveilige, verzegelde HDPE-sluiting.

Drank – flesje met doseerspuit voor orale toediening:
100 ml amberkleurig glazen flesje met een kindveilige, verzegelde LDPE-sluiting, en met een LDPE-doseerspuit van 2,5 ml voor orale toediening voorzien van een dosisaanduiding in milliliters en/of milligrammen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

HALDOL 5 mg tabletten: BE001197
HALDOL 2 mg/ml drank:
LDPE container met druppelpipet: BE000113
Glazen flesje met doseerspuit voor orale toediening: BE392043

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
HALDOL 5 mg tabletten: 1/4/1973
HALDOL 2 mg/ml drank: 1/7/1961

Datum van laatste verlenging:
HALDOL 5 mg tabletten: 06/06/2017
HALDOL 2 mg/ml drank: 06/06/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026