

HALDOL® DECANOAS
HALOPERIDOL DECANOATO
Solución inyectable

Industria belga

Vía intramuscular

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de HALDOL® DECANOAS 50 mg/ml es expresado en términos de contenido de haloperidol y es equivalente a 70,52 mg de haloperidol decanoato.

Lista de excipientes: Alcohol bencílico, Aceite de sésamo

INDICACIONES

HALDOL® DECANOAS está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia y otras psicosis en adultos.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes deben ser previamente estabilizados con haloperidol oral antes de considerar la conversión a HALDOL® DECANOAS.

El inicio del tratamiento y ajuste de la dosis debe realizarse bajo estricta supervisión médica. La dosis individual dependerá tanto de la severidad de los síntomas como de la dosis actual de haloperidol oral. Los pacientes siempre deben mantenerse en la menor dosis efectiva.

Posología – Adultos

Tabla 1: Recomendación de dosis de haloperidol decanoato para adultos de 18 años de edad o mayores

Transición del haloperidol oral

- Se recomienda una dosis de haloperidol decanoato de 10 a 15 veces la dosis diaria previa de haloperidol oral.
- Basado en esta conversión, la dosis de haloperidol decanoato será 25 a 150 mg para la mayoría de los pacientes.
- La dosis inicial máxima de haloperidol decanoato recomendada es 100 mg.

Continuación del tratamiento

- Ajustar la dosis de HALDOL® DECANOAS por hasta 50 mg cada 4 semanas (basado en la respuesta individual del paciente) hasta obtener un efecto terapéutico óptimo.

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Se espera que la dosis más efectiva esté en un rango de 50 y 200 mg. • La dosificación máxima es 300 mg cada 4 semanas. |
| <p><u>Intervalo de dosificación</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalmente 4 semanas entre inyecciones. • Ajustar el intervalo de dosificación según se requiera (basado en la respuesta individual de cada paciente). |
| <p><u>Suplementación con haloperidol no-decanoato</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar suplementación con haloperidol no-decanoato durante la transición a HALDOL[®] DECANOAS, el ajuste de dosis o episodios de exacerbación de los síntomas psicóticos (Basado en la respuesta individual de cada paciente). • La dosis total combinada de haloperidol de ambas formulaciones no debe exceder la dosis máxima de haloperidol oral correspondiente de 20 mg/día. |

Poblaciones especiales

Pediátricos

La seguridad y eficacia de HALDOL[®] DECANOAS en niños y adolescentes menores a 18 años de edad no ha sido establecido. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

Tabla 2: Recomendación de dosis de haloperidol decanoato para pacientes de edad avanzada

| |
|---|
| <p><u>Transición del haloperidol oral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda una dosis baja de haloperidol decanoato de 12,5 a 25 mg. |
| <p><u>Continuación del tratamiento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ajustar la dosis de haloperidol decanoato por hasta 25 mg cada 4 semanas (basado en la respuesta individual del paciente) hasta obtener un efecto terapéutico óptimo. • La dosificación máxima es la mitad de la especificada para los adultos. |
| <p><u>Intervalo de dosificación</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalmente 4 semanas entre inyecciones. • Ajustar el intervalo de dosificación según se requiera (basado en la respuesta individual de cada paciente). |
| <p><u>Suplementación con haloperidol no-decanoato</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar suplementación con haloperidol no-decanoato durante la transición a HALDOL[®] DECANOAS, el ajuste de dosis o episodios de exacerbación de los síntomas psicóticos (Basado en la respuesta individual de cada paciente). • La dosis total combinada de haloperidol de ambas formulaciones no debe exceder la dosis máxima de haloperidol oral correspondiente de 10 mg/día o la dosis de haloperidol oral previamente administrada en los pacientes que han recibido tratamiento a largo plazo con haloperidol oral. |

Insuficiencia renal

La influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. No se recomienda un ajuste de dosis, pero se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales: Insuficiencia Renal”).

Insuficiencia hepática

La influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. Ya que haloperidol es metabolizado extensivamente en el hígado, se recomienda dividir la dosis inicial a la mitad, y ajustar la dosis con incrementos más pequeños e intervalos más largos en comparación con aquellos pacientes sin insuficiencia hepática (ver “Advertencias y precauciones – Efectos hepatobiliares” y “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática”).

Administración

HALDOL® DECANOAS es para uso intramuscular solamente y no debe ser administrado por vía intravenosa (ver “Instrucciones de uso y manipulación”).

HALDOL® DECANOAS es administrado como una inyección intramuscular profunda en la región del glúteo. Se recomienda alternar entre los dos músculos glúteos para inyecciones subsecuentes. Dado que la administración de volúmenes superiores a 3 ml es molesta para el paciente, se recomienda no inyectar volúmenes tan grandes.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al haloperidol o alguno de los excipientes.
- Estado comatoso.
- Depresión del sistema nervioso central (SNC) debido a alcohol u otras drogas depresoras.
- Enfermedad de Parkinson.
-
- Demencia con cuerpos de Lewy
- Parálisis supranuclear progresiva

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mortalidad

Se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes psiquiátricos que recibían fármacos antipsicóticos, incluyendo HALDOL® DECANOAS (ver “Reacciones adversas”).

Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la demencia, tratados con fármacos antipsicóticos presentan un riesgo aumentado de muerte. El análisis de diecisiete ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados

con el fármaco de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas de duración, la tasa de muertes en los pacientes tratados con el fármaco fue aproximadamente 4,5% en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. Todavía no ha sido elucidado hasta qué punto el aumento de la mortalidad detectado en los estudios observacionales se puede atribuir al fármaco antipsicótico, en vez de a alguna(s) característica(s) de los pacientes.

Efectos cardiovasculares

Se han reportado casos muy raros de prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares, además de los reportes raros de muerte súbita con haloperidol (ver “Reacciones adversas”). Pueden ocurrir con mayor frecuencia con dosis altas, en pacientes predisuestos, o con un intervalo QTc que exceda los 500 ms.

Dado que se ha observado una prolongación del intervalo QTc durante el tratamiento con haloperidol, se aconseja precaución en aquellos pacientes con condiciones que prolonguen el QTc (síndrome del QT largo, hipocalemia, hipomagnesemia, desequilibrio electrolítico, drogas conocidas por prolongar el QTc, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del QTc), en especial si se administra haloperidol por vía parenteral (ver “Interacciones – Efectos cardiovasculares”).

El riesgo de prolongación del QTc y/o de arritmias ventriculares puede ser aumentado con dosis más altas o con el uso parenteral, en particular con la administración intravenosa.

Haloperidol decanoato no debe ser administrado por vía intravenosa.

También se ha reportado taquicardia e hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) en pacientes ocasionales (ver “Reacciones adversas”).

Accidentes cerebrovasculares

En estudios clínicos aleatorizados, controlados por placebo, en la población con demencia se observó un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Los estudios observacionales que comparan la tasa de accidentes cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de accidentes cerebrovasculares en los pacientes que no están expuestos a tales medicamentos informaron un aumento en la tasa de accidentes cerebrovasculares en los pacientes expuestos. Este aumento puede ser mayor con todas las butirofenonas, incluido el haloperidol. No se conoce el mecanismo de este riesgo incrementado. No se puede excluir un aumento del riesgo para las demás poblaciones.

HALDOL[®] DECANOAS debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que otras drogas antipsicóticas, HALDOL[®] DECANOAS se ha asociado con el síndrome neuroléptico maligno: una rara respuesta idiosincrática caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia, y un aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa sérica. La hipertermia frecuentemente es un signo temprano de este síndrome. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se debe establecer una terapia de apoyo adecuada y un cuidadoso monitoreo.

Disquinesia tardía

Como con todas las drogas antipsicóticas, puede aparecer disquinesia tardía en algunos pacientes en terapia a largo plazo o después de la discontinuación de la droga. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula. Las manifestaciones pueden ser permanentes en algunos pacientes. El síndrome puede estar enmascarado cuando se restablece el tratamiento, cuando se incrementa la dosis o cuando se hace el cambio a una medicación antipsicótica diferente. El tratamiento debe discontinuarse tan pronto como sea posible.

Síntomas extrapiramidales

Al igual que con todas las drogas antipsicóticas, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales (por ejemplo, temblor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda).

Se pueden prescribir fármacos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico, según se requiera, pero no se deben prescribir de modo rutinario como medida preventiva. Si se requiere medicación antiparkinsoniana concomitante, puede ser necesario que se continúe después de discontinuar HALDOL[®] DECANOAS si su excreción es más rápida que la del haloperidol para evitar el desarrollo o agravamiento de síntomas extrapiramidales. Se debe considerar el posible aumento de la presión intraocular cuando se administran drogas anticolinérgicas, incluyendo los agentes antiparkinsonianos, concomitantemente con HALDOL[®] DECANOAS.

Convulsiones

Se ha reportado que HALDOL[®] DECANOAS puede desencadenar convulsiones. Se recomienda precaución en pacientes que padezcan epilepsia y en condiciones que predispongan a las convulsiones (por ejemplo, abstinencia alcohólica y daño cerebral).

Efectos hepatobiliares

Debido a que haloperidol se metaboliza principalmente a través del hígado, se aconseja un ajuste de dosis y tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Posología y método de administración – Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática” y “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática”). Se han reportado casos aislados de anormalidades de la función hepática o hepatitis, mayormente colestásicas (ver “Reacciones adversas”).

Efectos del sistema endócrino

La tiroxina puede facilitar la toxicidad de haloperidol. La terapia antipsicótica en pacientes con hipertiroidismo sólo debe usarse con precaución, y siempre debe estar acompañada por una terapia para alcanzar un estado eutiroideo.

Los efectos hormonales de las drogas antipsicóticas incluyen hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia y oligomenorrea o amenorrea. Se han reportado casos muy raros de hipoglucemia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ver “Reacciones adversas”).

Tromboembolismo venoso

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con drogas antipsicóticas. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos frecuentemente presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, todos los posibles factores de riesgo para TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con HALDOL® DECANOAS y deben tomarse medidas preventivas.

Inicio del tratamiento

Los pacientes candidatos a un tratamiento con HALDOL® DECANOAS deben ser tratados inicialmente con haloperidol oral, para excluir la posibilidad de una sensibilidad adversa inesperada al haloperidol.

Pacientes con depresión

Al igual que todas las drogas antipsicóticas, no debe utilizarse solo HALDOL® DECANOAS cuando la depresión es predominante. Se puede combinar con antidepresivos para tratar aquellas condiciones en las que coexistan la depresión y la psicosis (ver “Interacciones”).

INTERACCIONES

Efectos cardiovasculares

Al igual que con otras drogas antipsicóticas, se recomienda tener precaución cuando HALDOL® DECANOAS es usado en combinación con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (ver “Advertencias y precauciones – Efectos cardiovasculares”).

Ejemplos:

- Antiarrítmicos Clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina).

- Antiarrítmicos Clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Algunos antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram).
- Algunos antibióticos (por ejemplo, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina).
- Algunos antifúngicos (por ejemplo, pentamidina).
- Algunos antimaláricos (por ejemplo, halofantrina).
- Algunas drogas gastrointestinales (por ejemplo, dolasetron).
- Algunas drogas usadas en el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib).
- Algunas otras drogas (por ejemplo, bepridilo, metadona).

Ésta lista no es exclusiva.

Se recomienda evitar el uso concomitante de otras drogas antipsicóticas.

Se aconseja precaución cuando se usa HALDOL® DECANOAS en combinación con drogas que causen un desbalance electrolítico (ver “Advertencias y precauciones – Efectos cardiovasculares”).

Drogas que podrían aumentar la concentración plasmática de haloperidol

Haloperidol es metabolizado por varias vías (ver “Propiedades farmacocinéticas – Metabolismo”). Las vías principales son glucuronidación y reducción cetónica. El sistema enzimático citocromo P450 también está involucrado, particularmente CYP3A4 y, en menor medida, CYP2D6. La inhibición de estas vías del metabolismo por otra droga o una disminución en la actividad enzimática del CYP2D6 puede producir mayores concentraciones de haloperidol. El efecto de la inhibición de CYP3A4 y de la disminución de la actividad enzimática de CYP2D6 podría ser aditivo (ver “Propiedades farmacocinéticas – Metabolismo”). Basado en información limitada y a veces conflictiva, el aumento promedio de la concentración plasmática de haloperidol cuando el inhibidor de CYP3A4 y/o CYP2D6 fue co-administrado generalmente se encontraba en un rango entre 20 y 40%, a pesar de que en algunos casos, se han reportado aumentos promedio de hasta 100%. Ejemplos de drogas que podrían aumentar la concentración plasmática de haloperidol (basado en experiencia clínica o mecanismos de interacción de drogas) incluyen:

- Inhibidores de CYP3A4 – alprazolam; itraconazol, ketoconazol, y en algunos otros azoles: nefazodona; algunos antivirales.
- Inhibidores de CYP2D6 – clorpromazina; prometazina; quinidina; paroxetina, sertralina, venlafazina, y algunos otros antidepresivos.
- Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 combinados – fluoxetina, fluvoxamina; ritonavir.
- Mecanismo incierto – Buspirona.

Ésta lista no es exhaustiva.

Aumentos en la concentración plasmática de haloperidol podría resultar en un aumento del riesgo de eventos adversos, incluyendo prolongación del intervalo QTc (ver “Advertencias y Precauciones – Efectos cardiovasculares”). Se han observado aumentos en el QTc cuando se administró haloperidol en combinación con los inhibidores metabólicos, ketoconazol (400 mg/día) y paroxetina (20 mg/día).

Se recomienda que los pacientes que reciben haloperidol concomitantemente con ese tipo de productos medicinales sean monitoreados por signos y síntomas de aumento o prolongación de efectos farmacológicos de haloperidol, y la dosis de HALDOL® DECANOAS sea disminuida según sea necesario.

Valproato de sodio, una droga que inhibe la glucuronidación, no afecta la concentración plasmática de haloperidol.

Drogas que podrían disminuir la concentración plasmática de haloperidol

Coadministración de haloperidol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 pueden disminuir gradualmente las concentraciones plasmáticas de haloperidol a tal extenso que se podría reducir la eficacia. Ejemplos (basados en experiencia clínica o mecanismos de interacción medicamentosa) incluyen:

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de san juan (*Hipericum perforatum*).

Esta lista no es exhaustiva.

Se podría observar una inducción enzimática luego de unos pocos días de tratamiento. Una inducción enzimática máxima se observa generalmente a las 2 semanas y podría ser sostenida por el mismo período de tiempo luego del cese de la terapia con el producto medicinal. A partir de esto, durante el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4, se recomienda que los pacientes sean monitoreados y que la dosis de HALDOL® DECANOAS sea aumentada o el intervalo de dosis ajustado, según como sea necesario. Luego de retirar el inductor de CYP3A4, la concentración de haloperidol podría aumentar gradualmente y es por eso que podría ser necesario una reducción de la dosis de HALDOL® DECANOAS, o ajustar el intervalo de dosis.

Efecto de haloperidol sobre otras drogas

Al igual que con todas las drogas antipsicóticas, haloperidol puede incrementar la depresión del SNC producida por otros fármacos depresores del SNC, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos. Se ha reportado un aumento del efecto en el SNC cuando se combina con metildopa.

Haloperidol puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros agentes simpaticomiméticos y revertir el efecto antihipertensivo de los agentes bloqueantes adrenérgicos como la guanetidina.

Haloperidol puede afectar el efecto antiparkinsoniano de la levodopa y otras drogas agonistas dopaminérgicos.

Haloperidol es un inhibidor de CYP2D6. Inhibe el metabolismo de antidepressivos tricíclicos, aumentando así los niveles plasmáticos de estas drogas.

Otras formas de interacción

En raros casos se han reportado los siguientes síntomas durante el uso concomitante de litio y haloperidol decanoato: encefalopatía, síntomas extrapiramidales, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, trastorno del tronco cerebral, síndrome cerebral agudo y coma. La mayoría de estos síntomas fueron reversibles.

De todos modos, se aconseja en pacientes tratados concomitantemente con litio y HALDOL[®] DECANOAS, se debe suspender el tratamiento inmediatamente si dichos síntomas aparecieran.

Se ha reportado un antagonismo del efecto anticoagulante de la fenidiona.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo haloperidol) durante el tercer trimestre de embarazo, corren el riesgo de sufrir síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia de diferente intensidad, luego del parto. Estos síntomas en neonatos pueden incluir agitación, hipertonia, hipotonia, temblores, somnolencia, insuficiencia respiratoria o trastornos de la alimentación.

HALDOL[®] DECANOAS demostró no producir incrementos significativos en cuanto a anomalías fetales en estudios realizados en un gran número de pacientes. Se han reportado casos aislados de defectos en el nacimiento después de la exposición fetal al HALDOL[®] DECANOAS, en combinación con otras drogas. Los estudios en animales han demostrado que el haloperidol tiene efecto teratogénico (ver “Información No Clínica”). HALDOL[®] DECANOAS debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Haloperidol se excreta por la leche materna. Pequeñas cantidades de haloperidol han sido detectadas en el plasma y orina de lactantes recién nacidos de madres tratadas con haloperidol. Si el uso de HALDOL[®] DECANOAS se considera esencial, los beneficios de la lactancia deben ser balanceados frente a los riesgos potenciales.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Puede producirse algún grado de sedación o de pérdida de alerta mental, particularmente cuando se emplean altas dosis y al iniciar el tratamiento y puede potenciarse mediante el uso del alcohol. Los pacientes deberían ser aconsejados de no conducir o manejar maquinarias durante el tratamiento, hasta conocerse su susceptibilidad.

REACCIONES ADVERSAS

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron relacionados de modo razonable con el uso de haloperidol decanoato (o formulaciones no -decanoato) según la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de modo confiable una relación causal con haloperidol decanoato (o formulaciones no decanoato) en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden ser comparadas directamente con las de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

Datos de ensayos clínicos con comparador y abiertos – reacciones adversas reportadas con una incidencia $\geq 1\%$

Se evaluó la seguridad de HALDOL[®] DECANOAS (15-500 mg/mes) en 410 sujetos que participaron en 13 ensayos clínicos en el tratamiento de la esquizofrenia o de un trastorno esquizoafectivo.

Las reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALDOL[®] DECANOAS en estos ensayos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALDOL[®] DECANOAS en ensayos clínicos con comparador y abiertos de HALDOL[®] DECANOAS

| Clasificación por Órganos y Sistemas Reacción Adversa | Haloperidol decanoato (n=410) % |
|--|--|
| Trastornos del Sistema Nervioso | |
| Trastornos extrapiramidales | 13,6 |
| Temblor | 8,0 |
| Parkinsonismo | 7,3 |
| Somnolencia | 4,9 |
| Facies enmascaradas | 4,1 |
| Acatisia | 3,4 |
| Sedación | 2,7 |
| Trastornos Gastrointestinales | |
| Boca seca | 3,4 |

| | |
|---|-----|
| Constipación | 2,0 |
| Hipersecreción salival | 1,2 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | |
| Rigidez muscular | 6,1 |
| Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamarios | |
| Disfunción sexual | 1,5 |
| Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración | |
| Reacción en el lugar de la inyección | 1,2 |
| Investigaciones | |
| Aumento de peso | 2,9 |

Datos de ensayos clínicos con comparador y abiertos – reacciones adversas reportadas con una incidencia < 1%

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas adicionales presentadas por <1% de los sujetos tratados con HALDOL® DECANOAS según los datos de cualquiera de los ensayos antes mencionados.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas por <1% de los sujetos tratados con HALDOL® DECANOAS en ensayos clínicos con comparador y abiertos de HALDOL® DECANOAS

| |
|--|
| Trastornos del Sistema Nervioso |
| Aquinesia |
| Disquinesia |
| Hipertonía |
| Distonía |
| Rigidez en rueda dentada |
| Trastornos Oculares |
| Visión borrosa |
| Trastornos visuales |
| Crisis oclógira |
| Trastornos Cardíacos |
| Taquicardia |

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos con haloperidol (formulaciones no decanoato)

En la Tabla 5 se presentan las reacciones adversas relacionadas con la fracción activa que se identificaron en ensayos clínicos con haloperidol (formulaciones no decanoato).

Tabla 5: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos con haloperidol (formulaciones no decanoato)

| |
|---|
| Trastornos Endócrinos |
| Hiperprolactinemia |
| Trastornos Psiquiátricos |
| Disminución de la libido, pérdida de la libido, agitación |
| Trastornos del Sistema Nervioso |

Síndrome neuroléptico maligno, disquinesia tardía, bradiquinesia, mareos, hiperquinesia, hipoquinesia, disfunción motora, contracción muscular involuntaria, nistagmo

Trastornos Vasculares

Hipotensión, hipotensión ortostática

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo

Trismo, tortícolis, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, contracciones musculares

Trastornos del Sistema Reproductivo y de la Mama

Amenorrea, galactorrea, trastorno menstrual, disfunción eréctil, molestias en las mamas, dolor en las mamas, dismenorrea, menorragia

Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración

Alteración en la marcha

DATOS POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Los eventos adversos identificados primero como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol fueron incluidos en la tabla 6. La revisión posterior a la comercialización se basó en la revisión de todos los casos incluyendo productos que contienen haloperidol y haloperidol decanoato. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

| | |
|----------------|---|
| Muy frecuente | ≥1/10 |
| Frecuente | ≥1/100 a <1/10 |
| Poco frecuente | ≥1/1.000 a <1/100 |
| Rara | ≥1/10.000 a <1/1.000 |
| Muy rara | <1/10.000, incluyendo reportes aislados |

En la tabla 6 se presentan las reacciones adversas por categoría de frecuencia basado en tasas de reportes espontáneos.

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol (oral, solución, o decanoato) por categoría de frecuencia estimada a partir de sus tasas de reportes espontáneos

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático

Muy rara Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

Trastornos del Sistema Inmune

Muy rara Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos Endócrinos

Muy rara Secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Trastornos Metabólicos y Nutricionales

Muy rara Hipoglucemia

Trastornos Psiquiátricos

Muy rara Trastorno psicótico, agitación, estado de confusión, depresión, insomnio

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy rara Convulsiones, cefalea

Trastornos Cardíacos

Muy rara Torsade de pointes, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, extrasístoles

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy rara Broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo, disnea

Trastornos Gastrointestinales

Muy rara Vómitos, náuseas

Trastornos Hepatobiliares

Muy rara Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, colestasis, ictericia, pruebas anormales de la función hepática

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Muy rara Angioedema, vasculitis leucocitoclástica, dermatitis exfoliativa, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, erupción, prurito, hiperhidrosis

Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy rara Rabdomiólisis

Trastornos Renales y Urinarios

Muy rara Retención urinaria

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Muy rara Síndrome de abstinencia neonatal a la droga

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy rara Priapismo, ginecomastia

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración

Muy rara Muerte súbita, edema facial, edema, hipotermia, hipertermia, absceso en el sitio de inyección

Investigaciones

Muy rara Prolongación QT en el electrocardiograma, disminución de peso

SOBREDOSIFICACIÓN

A pesar de que la sobredosis es menos probable que se produzca con una medicación de administración parenteral que con una medicación oral, se presenta la información correspondiente al haloperidol oral, únicamente modificada en cuanto a la duración de acción más prolongada del HALDOL® DECANOAS.

Síntomas y signos

Las manifestaciones de la sobredosis con haloperidol consisten en una exageración de los efectos farmacológicos conocidos y de las reacciones adversas. Los síntomas más relevantes son: reacciones extrapiramidales severas, hipotensión y sedación. Una reacción extrapiramidal se hace manifiesta por rigidez muscular y temblor generalizado o localizado. También puede producirse hipertensión más que hipotensión.

En casos extremos, el paciente puede parecer comatoso con depresión respiratoria e hipotensión lo suficientemente severa como para producir un estado similar al shock. Debería considerarse el riesgo de arritmias ventriculares, posiblemente asociadas con prolongación del intervalo QTc.

Tratamiento

No existe un antídoto específico. El tratamiento es de soporte. No se recomienda diálisis en el tratamiento de la sobredosis porque solamente remueve muy poca cantidad de haloperidol (ver “Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales: Insuficiencia renal”)

En pacientes comatosos, se deberá establecer una vía aérea permeable mediante una vía orofaríngea o un tubo endotraqueal. La depresión respiratoria puede requerir respiración artificial.

El ECG y las constantes vitales deben ser monitoreadas y continuar hasta que el ECG se normalice. Las arritmias severas deben ser tratadas con medidas antiarrítmicas adecuadas.

La hipotensión y el colapso circulatorio se pueden contrarrestar utilizando fluidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada, así como agentes vasopresores tales como la dopamina o la noradrenalina (norepinefrina). No se debe utilizar adrenalina (epinefrina) porque puede provocar hipotensión profunda en presencia de haloperidol.

En casos de reacciones extrapiramidales graves, se deberá administrar medicación antiparkinsoniana y deberá continuarse durante varias semanas. El medicamento antiparkinsoniano se debe retirar con mucha precaución dado que pueden aparecer síntomas extrapiramidales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos, código ATC: N05AD01.

Mecanismo de acción

Haloperidol decanoato es un éster del haloperidol y ácido decanoico, y como tal, un antipsicótico de depósito perteneciente al grupo de las butirofenonas. Después de la inyección

intramuscular, el haloperidol decanoato se libera gradualmente del tejido muscular y es lentamente hidrolizado a haloperidol libre, que penetra en la circulación sistémica.

Haloperidol es un potente antagonista de receptores dopaminérgicos tipo 2 centrales, y a dosis recomendadas, tiene una baja actividad alfa-1 antiadrenérgica y nula actividad antihistaminérgica o anticolinérgica.

Efectos farmacodinámicos

Haloperidol suprime delirios y alucinaciones como una consecuencia directa del bloqueo de señales dopaminérgicas en la vía mesolímbica. El efecto bloqueador dopaminérgico central tiene actividad en ganglios basales (haz nigroestriatal). Haloperidol causa sedación psicomotora efectiva, que explica el efecto favorable que produce en manía. La actividad en los ganglios basales probablemente subyace los efectos motores extrapiramidales indeseados (disonía, acatisia y parkinson).

Los efectos antidopaminérgicos de haloperidol en lactotopos en la pituitaria anterior explican la hiperprolactinemia debido a la inhibición de la inhibición tónica mediada por dopamina en la secreción de prolactina.

Estudios clínicos

En los estudios clínicos, los pacientes reportaron principalmente haber recibido un tratamiento previo con haloperidol administrado oralmente antes de pasar a haloperidol decanoato. Ocasionalmente, los pacientes habían sido previamente tratados oralmente con otro producto medicinal antipsicótico.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de haloperidol decanoato como una inyección intramuscular de depósito produce una liberación lenta y sostenida de haloperidol libre. Las concentraciones plasmáticas se elevan gradualmente, llegando generalmente al máximo en la primera semana después de la inyección. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan dentro de los 2 a 4 meses en pacientes que reciben inyecciones mensuales.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas media de haloperidol en adultos es aproximadamente 88 a 92%. Hay una alta variabilidad inter-sujeto para la unión a proteínas plasmáticas. Haloperidol se distribuye rápidamente a varios tejidos y órganos, como se indica en el alto volumen de distribución (valores medios de 8 a 21 l/kg luego de dosis intravenosa). Haloperidol atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. También cruza la placenta y es excretado en la leche materna.

Metabolismo

Haloperidol es extensivamente metabolizado en el hígado. Las principales vías metabólicas de haloperidol en humanos incluyen glucuronidación, reducción cetónica, N-dealquilación oxidativa y formación de metabolitos de la piridina. Los metabolitos de haloperidol no son considerados en generar una contribución significativa a su actividad. Las enzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6, están involucradas en el metabolismo de haloperidol. Inhibición o inducción de CYP3A4, o inhibición de CYP2D6, podría afectar el metabolismo de haloperidol. Una disminución en la actividad enzimática de CYP2D6 podría resultar en un aumento de la concentración de haloperidol.

Excreción

La vida media de eliminación terminal de haloperidol luego de la inyección intramuscular con haloperidol decanoato es en promedio 3 semanas. Esto es mayor a las de las formulaciones para no-decanoato, donde la vida media de eliminación terminal es en promedio 24 horas. El clearance aparente de haloperidol luego de administración extravascular está entre 0,9 a 1,5 l/h/kg y es reducido en sustratos metabolizadores pobres de CYP2D6. La variabilidad inter-sujeto (coeficiente de variación, %) en el clearance de haloperidol estimó ser 44% en una población de análisis farmacocinético en pacientes con esquizofrenia. Luego de administración intravenosa de haloperidol, 21% de la dosis fue eliminada en las heces y 33% en la orina. Menos del 3% de la dosis es excretada sin cambios en la orina.

Linealidad/no-linealidad

La farmacocinética de haloperidol luego de inyecciones intramusculares de haloperidol decanoato son dosis-dependientes. La relación entre la dosis y el nivel plasmático de haloperidol es aproximadamente lineal para dosis menores a 450 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de haloperidol en pacientes de edad avanzada fueron mayores que las administradas a los adultos jóvenes a las mismas dosis. Los resultados de los estudios clínicos sugieren un menor clearance y una mayor vida media de eliminación de haloperidol en pacientes de edad avanzada. Los resultados se encuentran dentro de la variabilidad observada en la farmacocinética de haloperidol. Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver “Posología y método de administración – Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada”).

Insuficiencia Renal

La influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. Ya que menos del 3% del haloperidol administrado es eliminado sin cambios en la orina, no se espera que una alteración en la función renal afecte su eliminación. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero se aconseja precaución cuando se tratan pacientes con insuficiencia renal.

Debido al alto volumen de distribución del haloperidol y su alta unión a proteínas, solo una pequeña cantidad es removida por diálisis.

Insuficiencia hepática

La influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de haloperidol no ha sido evaluada. Sin embargo, la insuficiencia hepática podría tener un efecto significativo en la farmacocinética del haloperidol debido a su metabolización extensiva en el hígado. Por lo tanto, el ajuste de dosificación y precaución se aconseja en pacientes con insuficiencia hepática (ver “Posología y método de administración – Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática” y “Advertencias y precauciones – Efectos hepatobiliares”).

Relación Farmacocinética/Farmacodinamia

Concentraciones terapéuticas

Basado en estudios clínicos con haloperidol, la respuesta terapéutica es obtenida en la mayoría de las pacientes con esquizofrenia aguda o crónica en concentraciones plasmáticas de 1 a 10 ng/ml, mientras que algunos pacientes requieren concentraciones de hasta 17 ng/ml.

En pacientes con un primer episodio de esquizofrenia tratados con formulaciones de corta acción de haloperidol, la respuesta terapéutica podría obtenerse a concentraciones tan bajas como 0,6 a 3,2 ng/ml, como se estimó basado en medida de ocupación de receptores D₂ y asumiendo que el nivel de ocupación de receptores D₂ del 60 a 80% es más apropiado para obtener respuesta terapéutica y síntomas extrapiramidales limitantes.

Debido a la alta variabilidad inter-sujeto en la farmacocinética de haloperidol y la relación concentración-efecto, se recomienda ajustar la dosis individual de haloperidol decanoato basado en la respuesta del paciente. Esto debe tener en cuenta en tiempo luego del cambio de la dosis para adquirir una nueva concentración plasmática estacionaria y el tiempo adicional para tener una respuesta terapéutica.

Efectos cardiovasculares

El riesgo de una prolongación del intervalo QTc aumenta con la dosis de haloperidol y con la concentración plasmática de haloperidol.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los humanos en base a estudios convencionales de tolerabilidad local, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad. En roedores, la administración de haloperidol mostró una disminución en la fertilidad, teratogenicidad limitada, así como también efectos embriotóxicos.

En varios estudios *in vitro* publicados, se ha demostrado que el haloperidol bloquea el canal hERG cardíaco. En un número de estudios *in vivo*, la administración intravenosa de haloperidol en algunos modelos animales ha causado una prolongación del intervalo QTc significativa a dosis cercanas a 0,3 mg/kg, con niveles plasmáticos de C_{max} de 4 a 8 veces más

altos que las máximas concentraciones plasmáticas terapéuticas de 17 ng/ml en estudios clínicos. Estas dosis intravenosas, que prolongaron el QTc, no causaron arritmias. En algunos estudios en animales, dosis intravenosas de haloperidol de 1 mg/kg o mayores causaron prolongación del QTc y/o arritmias ventriculares a niveles plasmáticos de C_{max} de 22 a 81 veces más altos que las máximas concentraciones plasmáticas terapéuticas en estudios clínicos.

INCOMPATIBILIDADES

Debido a la base oleosa, esta solución inyectable no puede utilizarse en infusiones.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 15 y 30° C. Proteger de la luz.
Mantener alejado del alcance de los niños.

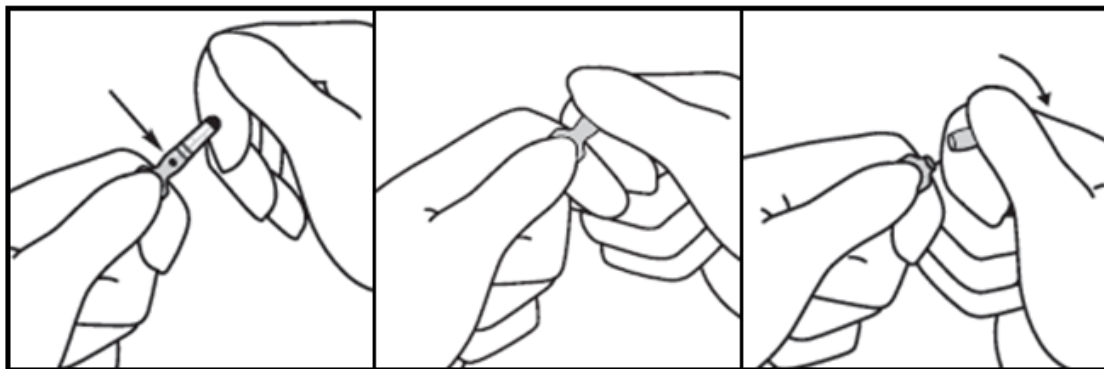
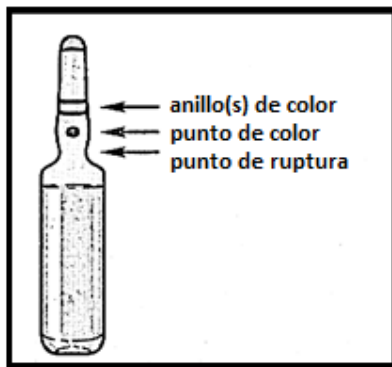
NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

HALDOL® DECANOAS 50 mg/ml se presenta en ampollas de vidrio Tipo I color ámbar de 1 ml.
Cada envase contiene 1 ampolla de 1 ml.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Antes de usar, frotar la ampolla entre las palmas de las manos durante unos instantes para entibiarla.

1. Mantener la ampolla entre el dedo pulgar e índice, dejando libre el extremo superior de la ampolla.
2. Con la otra mano sostener el extremo superior de la ampolla colocando el dedo índice contra el cuello de la ampolla, y el pulgar sobre el punto de color, paralelo al/a los anillo(s) de identificación de color.
3. Manteniendo el pulgar sobre el punto, romper firmemente el extremo superior de la ampolla mientras sostiene con firmeza la otra parte de la ampolla en la mano.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, Beerse, Bélgica.

Importado y Distribuido por: SCHMIDTS PHARMA S.R.L.,
Av. Sánchez Bustamante N° 412 esquina Calle 10, Edificio Vitruvio C10, Torre C, Piso 7,
Zona Calacoto, La Paz, Bolivia.
Reg. Far. Gabriela Ayala M.
Venta bajo receta médica.
Registro Sanitario N°: II-68775/2019

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 800 100 990

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: Basado en CCDS marzo, 2018.