

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HALDOL® DECANOAS HALOPERIDOL (DECANOATO) 50 mg/ 1 mL Solución inyectable

Vía intramuscular

COMPOSICIÓN

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.

Excipientes: Alcohol bencílico, aceite de sésamo.

INDICACIONES

HALDOL® DECANOAS está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo en pacientes adultos actualmente estabilizados con haloperidol oral (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El haloperidol decanoato es un éster de haloperidol y un 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 los receptores dopaminérgicos centrales tipo 2 y en dosis recomendadas, posee una baja actividad antiadrenérgica alfa-1 y ninguna actividad antihistaminérgica ni anticolinérgica.

Efectos farmacodinámicos

El haloperidol suprime los delirios y las alucinaciones como una consecuencia directa del bloqueo de la señalización dopaminérgica en la vía mesolímbica. El efecto central del bloqueo de la dopamina posee actividad en los ganglios basales (haz nigroestriado). El haloperidol produce una eficaz sedación psicomotriz, la cual explica su beneficioso efecto en manías y otros síndromes con agitación.

La actividad sobre los ganglios basales es la causa probable de los efectos secundarios motores no deseados de tipo extrapiramidal (disonía, acatisia y parkinsonismo).

Los efectos antidopaminérgicos del haloperidol sobre las lactotropas en la glándula pituitaria

anterior explican la hiperprolactinemia debido a la inhibición tónica mediada por la dopamina de la secreción de prolactina.

Estudios clínicos

En los estudios clínicos se informó con mayor frecuencia que los pacientes habían recibido tratamiento previo con haloperidol administrado por vía oral antes de pasarse a haloperidol decanoato. Ocasionalmente, los pacientes habían sido previamente tratados por vía oral con otro antipsicótico.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de haloperidol decanoato como inyección intramuscular de depósito produce una liberación lenta y sostenida de haloperidol libre. Las concentraciones plasmáticas se elevan gradualmente, llegando generalmente al máximo entre los 3 y 9 días después de la inyección.

Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan dentro de 2 a 4 meses en pacientes que reciben inyecciones mensuales.

Distribución

La media de la unión a proteínas plasmáticas del haloperidol en adultos es de aproximadamente el 88 al 92%. Existe una elevada variabilidad interindividual por unión a proteínas plasmáticas. El haloperidol se distribuye rápidamente a varios tejidos y órganos según fuera indicado por el gran volumen de distribución (valores medios de 8 a 21 l/kg después de la administración intravenosa). El haloperidol cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. También cruza la placenta y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

El haloperidol se metaboliza extensamente en el hígado. Las principales vías metabólicas del haloperidol en humanos incluyen la glucuronidación, la reducción de cetonas, la N-desalquilación oxidativa y la formación de metabolitos piridínicos. No se considera que los metabolitos del haloperidol produzcan una contribución significativa a su actividad; sin embargo, las vías de reducción representan aproximadamente el 23% de la biotransformación, y no se puede descartar por completo la retroconversión del metabolito reducido de haloperidol a haloperidol. El sistema enzimático citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6 se encuentra involucrado en el metabolismo del haloperidol. La inhibición o inducción del CYP3A4 o la inhibición del CYP2D6 pueden afectar el metabolismo del haloperidol. Una disminución en la actividad de la isoenzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de haloperidol.

Eliminación

Después de una inyección intramuscular con haloperidol decanoato, la vida media de eliminación terminal es de 3 semanas en promedio. Esto es más prolongado que para las formulaciones no decanoato donde la vida media de eliminación terminal es de 24 horas en promedio después de la administración oral y de 21 horas después de la administración intramuscular.

El aclaramiento aparente del haloperidol después de la administración extravascular varía de

0,9 a 1,5 l/h/kg y se reduce en metabolizadores pobres del CYP2D6. La actividad enzimática reducida del CYP2D6 puede producir un aumento en las concentraciones de haloperidol. Se estimó que la variabilidad interindividual (coeficiente de variación, %) en el aclaramiento del haloperidol es del 44% en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con esquizofrenia. Después de la administración intravenosa de haloperidol, el 21% de la dosis se eliminó en las heces y el 33% en la orina. Menos del 3% de la dosis se excretó sin cambios en la orina.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de haloperidol después de una inyección intramuscular de haloperidol decanoato se relaciona con la dosis. La relación existente entre dosis y nivel de haloperidol plasmático es prácticamente lineal para dosis por debajo de los 450 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas del haloperidol en pacientes de edad avanzada fueron más elevadas que en los adultos más jóvenes que recibieron la misma dosis. Los resultados de estudios clínicos pequeños sugieren un aclaramiento menor y una vida media de eliminación más prolongada del haloperidol en pacientes de edad avanzada. Los resultados se encuentran dentro de la variabilidad observada en la farmacocinética del haloperidol. Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección “Posología y forma de administración”).

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de haloperidol. Alrededor de un tercio de una dosis de haloperidol se excreta en la orina, principalmente como metabolitos. Menos del 3% del haloperidol administrado se excretó sin cambios en la orina. No se considera que los metabolitos del haloperidol hagan una contribución significativa a su actividad, aunque por el metabolito reducido del haloperidol, no puede descartarse por completo la retroconversión a haloperidol. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación del haloperidol a un alcance clínicamente relevante, se advierte tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, y especialmente en aquellos con insuficiencia grave, debido a la extensa vida media del haloperidol y su metabolito reducido, y a la posibilidad de acumulación (ver sección “Posología y forma de administración”).

Debido al elevado volumen de distribución del haloperidol y a su alta unión a proteínas, solamente se eliminan pequeñas cantidades por diálisis.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de haloperidol. Sin embargo, la insuficiencia hepática puede tener efectos significativos sobre la farmacocinética del haloperidol debido a que se metaboliza extensamente en el hígado. Por consiguiente, se aconseja un ajuste de dosis y precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones “Posología y forma de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Relación farmacocinética/farmacodinamia

Concentraciones terapéuticas

De acuerdo a los datos publicados de múltiples estudios clínicos, la respuesta terapéutica se obtiene en la mayor parte de pacientes con esquizofrenia aguda o crónica con concentraciones plasmáticas de 1 a 10 ng/ml. Un subgrupo de pacientes puede requerir concentraciones más elevadas como consecuencia de una alta variabilidad interindividual en la farmacocinética del haloperidol.

En pacientes con esquizofrenia de primer episodio tratados con formulaciones de haloperidol de corta duración, se puede obtener la respuesta terapéutica en concentraciones tan bajas como 0,6 a 3,2 ng/ml, según fuera estimado con mediciones de la ocupación del receptor D₂ y asumiendo que el nivel de ocupación del receptor D₂ de 60 a 80% es más adecuado para obtener una respuesta terapéutica y limitar síntomas extrapiramidales. En promedio, las concentraciones en este rango se obtendrían con dosis de 1 a 4 mg diarios.

Debido a la elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética de haloperidol y la relación entre la concentración y el efecto, se recomienda ajustar la dosis individual de haloperidol decanoato según la respuesta del paciente. Esto debe tener en cuenta el tiempo posterior a un cambio en la dosis para alcanzar una nueva concentración plasmática en estado estacionario y el tiempo adicional para obtener una respuesta terapéutica. Se puede considerar la medición de las concentraciones de haloperidol en sangre en casos individuales.

Efectos cardiovasculares

El riesgo de la prolongación de QTc aumenta con la dosis de haloperidol y con las concentraciones plasmáticas del haloperidol.

Síntomas extrapiramidales

Los síntomas extrapiramidales pueden producirse dentro del rango terapéutico, aunque la frecuencia es habitualmente superior con dosis que producen concentraciones más elevadas que terapéuticas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis se deben llevar a cabo bajo una estrecha supervisión clínica.

Posología

La dosis individual dependerá de la gravedad de los síntomas y de la dosis actual de haloperidol oral. Los pacientes se deben mantener siempre con la dosis efectiva más baja.

Debido a que la dosis inicial de haloperidol decanoato se basa en un múltiplo de la dosis diaria oral de haloperidol, no se puede proporcionar una guía específica sobre el cambio de otros antipsicóticos (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”),

Adultos de 18 años de edad y mayores

Tabla 1: Recomendaciones posológicas de haloperidol decanoato para adultos de 18 años de edad y mayores

| |
|---|
| <p>Transición desde haloperidol oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda una dosis de haloperidol decanoato de 10 a 15 veces la dosis diaria anterior de haloperidol oral. • De acuerdo a esta conversión, la dosis de haloperidol decanoato será de 25 a 150 mg para la mayoría de los pacientes. |
| <p>Continuación del tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda ajustar la dosis de haloperidol decanoato hasta 50 mg cada 4 semanas (según la respuesta individual del paciente) hasta que se obtenga un efecto terapéutico óptimo. • Se espera que la dosis más eficaz se encuentre entre 50 y 200 mg. • Se recomienda evaluar el beneficio-riesgo individual al considerar dosis superiores a 200 mg cada 4 semanas. • No se debe superar una dosis máxima de 300 mg cada 4 semanas debido a que los problemas de seguridad superan los beneficios clínicos del tratamiento. |
| <p>Intervalo de la dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalmente, 4 semanas entre inyecciones. • Puede requerirse un ajuste del intervalo de la dosis (según la respuesta individual del paciente). |
| <p>Suplementación con haloperidol no decanoato</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se puede considerar la suplementación con haloperidol no decanoato durante la transición a HALDOL® DECANOAS, ajuste de dosis o episodios de exacerbación de síntomas psicóticos (según la respuesta individual del paciente). • La dosis total combinada de haloperidol de ambas formulaciones no debe superar la dosis máxima oral de haloperidol de 20 mg/día. |

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Tabla 2: Recomendaciones posológicas de haloperidol decanoato para pacientes de edad avanzada

| |
|---|
| <p>Transición desde haloperidol oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda una dosis baja de haloperidol decanoato de 12,5 a 25 mg. |
| <p>Continuación del tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda ajustar la dosis de haloperidol decanoato únicamente si fuera requerido (según la respuesta individual del paciente) hasta que se obtenga un efecto terapéutico óptimo. • Se espera que la dosis más eficaz se encuentre entre 25 y 75 mg. • Se deberán considerar dosis superiores a 75 mg cada 4 semanas únicamente en pacientes |

| |
|---|
| <p>que han tolerado dosis más elevadas y después de la reevaluación del perfil individual de beneficio-riesgo del paciente.</p> |
| <p>Intervalo de la dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generalmente, 4 semanas entre inyecciones. • Puede requerirse un ajuste del intervalo de la dosis (según la respuesta individual del paciente). |
| <p>Suplementación con haloperidol no decanoato</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se puede considerar la suplementación con haloperidol no decanoato durante la transición a HALDOL[®] DECANOAS, ajuste de dosis o episodios de exacerbación de síntomas psicóticos (según la respuesta individual del paciente). • La dosis total combinada de haloperidol de ambas formulaciones no debe superar la dosis máxima oral de haloperidol correspondiente de 5 mg/día o la dosis oral de haloperidol administrada previamente a pacientes que han recibido tratamiento a largo plazo con haloperidol oral. |

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de haloperidol. No se recomienda ningún ajuste de dosis, pero se advierte tener precaución al tratar pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal grave pueden requerir una dosis inicial más baja, con posteriores ajustes en aumentos menores y a intervalos más prolongados que en pacientes sin insuficiencia renal (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de haloperidol. Dado que haloperidol se metaboliza extensamente en el hígado, se recomienda reducir la dosis inicial a la mitad y ajustar la dosis con aumentos menores y a intervalos más prolongados que en pacientes sin insuficiencia hepática (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” e “Propiedades farmacocinéticas”).

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de HALDOL[®] DECANOAS en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se encuentran datos disponibles.

Método de administración

HALDOL[®] DECANOAS es para uso intramuscular únicamente y no se debe administrar por vía intravenosa. Se administra como una inyección intramuscular profunda en la región del glúteo. Se recomienda alternar entre los músculos de los dos glúteos. Debido a que la administración de volúmenes superiores a 3 ml no es confortable para el paciente, no se recomiendan volúmenes tan grandes. Para las indicaciones sobre la manipulación de HALDOL[®] DECANOAS, ver sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección “Composición cualitativa y cuantitativa”.
- Estado comatoso.
- Depresión del sistema nervioso central (SNC).
- Enfermedad de Parkinson.
- Demencia con cuerpos de Lewy.
- Parálisis supranuclear progresiva.
- Prolongación conocida del intervalo QTc o síndrome congénito de QT largo.
- Infarto de miocardio agudo reciente.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Antecedente de arritmia ventricular o Torsade de pointes.
- Hipocalcemia no corregida.
- Tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Aumento de la mortalidad en personas de edad avanzada con demencia

Se han informado casos raros de muerte súbita en enfermos psiquiátricos que recibían antipsicóticos, incluido haloperidol (ver sección “Reacciones adversas”).

Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la demencia tratada con antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados entre 1,6 y 1,7 veces mayor al riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas de duración, la tasa de muerte en los pacientes tratados con antipsicóticos fue de alrededor un 4,5% en comparación con una tasa de aproximadamente 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de la muerte fueron muy diversas, la mayoría de ellas fue de origen cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que el tratamiento de pacientes de edad avanzada con haloperidol también se asocia con un aumento de la mortalidad. Esta asociación puede ser más fuerte para haloperidol que para los antipsicóticos atípicos, es más pronunciada en los primeros 30 días y después del inicio del tratamiento y continúa durante al menos 6 meses. Todavía no se ha esclarecido el alcance hasta el cual esta asociación se atribuye al medicamento, en lugar de ser confundida con las características del paciente.

HALDOL® DECANOAS no está indicado para el tratamiento de trastornos conductuales relacionados con la demencia.

Efectos cardiovasculares

Se ha informado casos de prolongación del QTc y/o arritmias ventriculares, además de muerte

súbita, con haloperidol (ver secciones “Contraindicaciones” y “Reacciones adversas”). El riesgo de estos eventos parece aumentar con dosis elevadas, concentraciones plasmáticas elevadas, en pacientes predispuestos o con el uso parenteral, especialmente con la administración intravenosa.

HALDOL® DECANOAS no se debe administrar por vía intravenosa.

Se recomienda tener precaución en pacientes con bradicardia, enfermedad cardíaca, antecedente familiar de prolongación del QTc o antecedentes de exposición excesiva al alcohol. También se requiere precaución en pacientes con concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo - Metabolizadores pobres del CYP2D6”).

Se recomienda un ECG inicial antes del tratamiento. Durante el tratamiento, se debe evaluar la necesidad de un control con ECG por prolongación del intervalo QTc y arritmias ventriculares en todos los pacientes. Durante el tratamiento, se recomienda reducir la dosis si se prolonga el QTc, pero se debe suspender el haloperidol si el QTc supera 500 ms.

Los trastornos de electrolitos tales como hipocalcemia e hipomagnesemia aumenta el riesgo de arritmias ventriculares y se deben corregir antes de comenzar el tratamiento con haloperidol. Por consiguiente, se recomienda un control de electrolitos al inicio y en forma periódica.

También se ha informado taquicardia e hipotensión (incluso hipotensión ortostática) (ver sección “Reacciones adversas”). Se recomienda precaución cuando se administra haloperidol a pacientes que manifiestan hipotensión o hipotensión ortostática.

Eventos cerebrovasculares

En los estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo realizados en la población con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces el riesgo de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Los estudios observacionales que comparan la tasa de accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de accidente cerebrovascular en aquellos que no están expuestos a tales medicamentos informaron un aumento de la tasa de accidente cerebrovascular entre los pacientes expuestos. Este aumento puede ser mayor con todas las butirofenonas, incluido el haloperidol. No se conoce el mecanismo de este riesgo mayor. 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

El haloperidol se ha relacionado con el síndrome neuroléptico maligno, una rara respuesta idiosincrásica caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y aumento de los niveles séricos de creatinina fosfoquinasa. La hipertermia constituye a menudo el signo inicial de este síndrome. Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se establecerá una terapia de apoyo adecuada y una estrecha vigilancia.

Discinesia tardía

La discinesia tardía puede aparecer en algunos pacientes que reciben tratamiento a largo plazo o después de la suspensión del medicamento. Este síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o la mandíbula. En algunos pacientes, estas manifestaciones pueden ser de carácter permanente. El síndrome podría enmascarse al reanudar el tratamiento, al aumentar la dosis o al cambiar a otro antipsicótico. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, deberá considerarse suspender el tratamiento con todos los antipsicóticos, incluido HALDOL® DECANOAS.

Síntomas extrapiramidales

Pueden aparecer síntomas extrapiramidales (por ejemplo, temblor, rigidez, hipersalivación, bradicinesia, acatisia y distonía aguda). El uso de haloperidol se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud molesta y desagradable y por la necesidad de moverse, a menudo acompañadas de dificultad para sentarse o permanecer de pie. Su aparición es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes en los que aparece esta sintomatología, el aumento de dosis puede ser perjudicial.

Puede aparecer distonía aguda durante los primeros días del tratamiento con haloperidol, pero se ha informado un inicio más tardío así como también un inicio posterior a los aumentos de dosis. Los síntomas distónicos pueden incluir, pero no se limitan a, tortícolis, contorsiones faciales, trismo, protusión de la lengua y movimientos anormales de los ojos, incluso crisis oculógira. Los hombres y grupos etarios más jóvenes se encuentran ante un mayor riesgo de experimentar estas reacciones. La distonía aguda puede necesitar la suspensión del medicamento.

Se pueden prescribir fármacos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico, según sea necesario para abordar los síntomas extrapiramidales, pero se recomienda que no se prescriban de modo rutinario como medida de prevención. Si se requiere un medicamento antiparkinsoniano concomitante, es posible que haya que prolongarlo una vez suspendido HALDOL® DECANOAS, si su excreción es más rápida que la del haloperidol, con el fin de evitar la aparición o el empeoramiento de síntomas extrapiramidales. Se debe considerar el posible aumento de la presión intraocular cuando se administran anticolinérgicos, incluidos los agentes antiparkinsonianos, concomitantemente con HALDOL® DECANOAS.

Crisis convulsivas/convulsiones

Se ha informado que el haloperidol puede desencadenar crisis convulsivas. Se recomienda precaución en pacientes con epilepsia y enfermedades que predisponen a las convulsiones (por ejemplo, abstinencia de alcohol y lesiones cerebrales).

Problemas hepatobiliares

Debido a que el haloperidol se metaboliza a través del hígado, se aconseja tener precaución y ajustar la dosis en pacientes con enfermedad hepática (ver secciones “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”). Se han informado casos aislados de anomalías de la función hepática o hepatitis, en su mayoría colestásica (ver sección “Reacciones adversas”).

Problemas del sistema endócrino

La tiroxina puede favorecer la toxicidad del haloperidol. El tratamiento antipsicótico en

pacientes con hipertiroidismo debe emplearse con mucho cuidado y deberá ir siempre acompañado de un tratamiento para lograr un estado eutiroideo.

Los efectos hormonales de los antipsicóticos incluyen hiperprolactinemia, que a su vez puede producir galactorrea, ginecomastia y oligorrea o amenorrea (ver sección “Reacciones adversas”). Los estudios de cultivo tisular sugieren que el crecimiento celular en los tumores de mama en humanos puede ser estimulado por la prolactina. Aunque los estudios clínicos y epidemiológicos no han demostrado una clara asociación entre la administración de antipsicóticos y tumores de mama en humanos, se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes médicos relevantes. HALDOL[®] DECANOAS se debe utilizar con precaución en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Se han informado eventos de hipoglucemia y de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética con haloperidol (ver sección “Reacciones adversas”).

Tromboembolia venosa

Se han informado casos de tromboembolia venosa (TEV) con antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con HALDOL[®] DECANOAS, así como tomar medidas preventivas.

Inicio del tratamiento

Si se considera brindar tratamiento con HALDOL[®] DECANOAS, los pacientes deben comenzar con haloperidol oral para reducir la posibilidad de una sensibilidad adversa inesperada al haloperidol.

Pacientes con depresión

Se recomienda que HALDOL[®] DECANOAS no se use como único agente en pacientes cuando predomina la depresión. Se puede combinar con antidepresivos para tratar los casos en que coexistan la depresión y la psicosis (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Metabolizadores pobres del CYP2D6

HALDOL[®] DECANOAS debe utilizarse con precaución en pacientes que son metabolizadores pobres del citocromo P450 (CYP) 2D6 y que reciben la administración concomitante de un inhibidor del CYP3A4.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Efectos cardiovasculares

HALDOL[®] DECANOAS está contraindicado en combinación con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (ver sección “Contraindicaciones”). Los ejemplos incluyen:

- Antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina).
- Antiarrítmicos clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Ciertos antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram).
- Ciertos antibióticos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, telitromicina).
- Otros antipsicóticos (por ejemplo, derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona).
- Ciertos antifúngicos (por ejemplo, pentamidina).
- Ciertos antipalúdicos (por ejemplo, halofantrina).
- Ciertos medicamentos gastrointestinales (por ejemplo, dolasetrón).
- Ciertos medicamentos utilizados para el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib).
- Otros medicamentos (por ejemplo, bepridil, metadona).

Esta lista no es exhaustiva.

Se recomienda precaución cuando HALDOL® DECANOAS se utiliza en combinación con medicamentos que alteran el equilibrio de electrolitos (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del haloperidol

El haloperidol se metaboliza por varias vías (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”). Las principales vías son la glucuronidación y la reducción de cetonas. El sistema enzimático del citocromo P450 también se ve involucrado, especialmente el CYP3A4 y, en un menor alcance, el CYP2D6. La inhibición de estas vías metabólicas por efecto de otro medicamento o una disminución en la actividad enzimática del CYP2D6 pueden aumentar las concentraciones de haloperidol. El efecto de la inhibición del CYP2D6 y de la disminución de la actividad enzimática del CYP2D6 puede ser aditivo (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”). De acuerdo a la información limitada y a veces en conflicto, el posible aumento de las concentraciones plasmáticas de haloperidol cuando se administra concomitantemente un inhibidor del CYP3A4 y/o CYP2D6 puede variar entre el 20 y 40% aunque en algunos casos se han informado aumentos de hasta el 100%. Los ejemplos de medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del haloperidol (de acuerdo a la experiencia clínica o mecanismo de interacción del fármaco) incluyen:

- Inhibidores del CYP3A4 - alprazolam, fluvoxamina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, posaconazol, saquinavir, verapamil, voriconazol.
- Inhibidores del CYP2D6 - bupropión, clorpromazina, duloxetina, paroxetina, prometazina, sertralina, venlafaxina.
- Inhibidores combinados del CYP3A4 y CYP2D6: fluoxetina, ritonavir.
- Mecanismo incierto - buspirona.

Esta lista no es exhaustiva.

El aumento de las concentraciones plasmáticas del haloperidol puede provocar un aumento del riesgo de eventos adversos, incluso prolongación del QTc (ver sección “Advertencias y

precauciones especiales de empleo”). Se han observado aumentos del QTc al administrar haloperidol con una combinación de los inhibidores metabólicos ketoconazol (400 mg/día) y paroxetina (20 mg/día).

Se recomienda que los pacientes que toman haloperidol concomitantemente con dichos medicamentos sean controlados por signos o síntomas de aumento o prolongación de los efectos farmacológicos del haloperidol, y la dosis de HALDOL® DECANOAS se debe reducir según sea necesario.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del haloperidol

La administración concomitante de haloperidol con potentes inductores enzimáticos del CYP3A4 pueden reducir gradualmente las concentraciones plasmáticas del haloperidol hasta un alcance tal que la eficacia puede verse reducida. Los ejemplos incluyen:

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Esta lista no es exhaustiva.

La inducción enzimática se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente en aproximadamente 2 semanas y puede mantenerse durante el mismo período de tiempo después de la suspensión del tratamiento con el medicamento. Durante el tratamiento combinado con inductores del CYP3A4, se recomienda que los pacientes sean controlados y que la dosis de HALDOL® DECANOAS se aumente según sea necesario. Después de la suspensión del inductor del CYP3A4, la concentración de haloperidol puede aumentar gradualmente y, por consiguiente, puede ser necesario reducir la dosis de HALDOL® DECANOAS.

El valproato sódico, conocido por inhibir la glucuronidación, no afecta a las concentraciones plasmáticas del haloperidol.

Efecto del haloperidol sobre otros medicamentos

El haloperidol puede aumentar la depresión del SNC producida por el alcohol u otros medicamentos depresores del SNC, incluyendo hipnóticos, sedantes y analgésicos fuertes. Asimismo, se ha descrito una intensificación de su efecto sobre el SNC cuando se combina con metildopa.

El haloperidol puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros medicamentos simpaticomiméticos (por ejemplo, estimulantes como anfetaminas) y revertir el efecto hipotensor de los medicamentos bloqueantes adrenérgicos como la guanetidina.

El haloperidol puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas de la dopamina.

El haloperidol es un inhibidor del CYP2D6. El haloperidol inhibe el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina) y por consiguiente aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Otras formas de interacción

Se han descrito los siguientes síntomas en casos raros durante el uso concomitante de litio y haloperidol: encefalopatía, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, síndrome cerebral agudo y coma. La mayoría de estos síntomas son reversibles. Se desconoce si se trata de una entidad clínica diferente.

De todos modos, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento simultáneo con litio y HALDOL® DECANOAS si el paciente presenta estos síntomas.

Se ha descrito una acción antagónica sobre el efecto del anticoagulante fenindiona.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (más de 400 embarazos) indican que no hubo malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal con el haloperidol. Sin embargo, se han comunicado casos aislados de defectos congénitos tras la exposición fetal al haloperidol, en combinación con otros medicamentos. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”). Como una medida de precaución, es preferible evitar el uso de HALDOL® DECANOAS durante el embarazo.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluido el haloperidol) durante el tercer trimestre de embarazo, corren el riesgo de sufrir síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia de distinta intensidad y duración después del parto. Se han informado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, distrés respiratorio o trastornos alimentarios. Como consecuencia, se recomienda que los neonatos se controlen cuidadosamente.

Lactancia

El haloperidol se excreta en la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de haloperidol en plasma y orina de recién nacidos amamantados por madres tratadas con haloperidol. No existe información suficiente sobre los efectos del haloperidol en recién nacidos amamantados. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir HALDOL® DECANOAS teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

El haloperidol eleva el nivel de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH del hipotálamo provocando una reducida secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto puede inhibir la función reproductiva al deteriorar la esteroidogénesis gonadal en pacientes mujeres y hombres (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

HALDOL® DECANOAS posee una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se puede producir cierto grado de sedación o disminución del estado de alerta, en particular con dosis altas y al comienzo del tratamiento, efectos que pueden potenciarse con el alcohol. Se recomienda que los pacientes no conduzcan ni operen maquinaria hasta que se conozca su sensibilidad al fármaco.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos preclínicos no indican riesgos especiales para los humanos, según estudios convencionales de tolerabilidad local, toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad. En los roedores, la administración de haloperidol causó una disminución en la fertilidad, una teratogenicidad limitada y efectos embriotóxicos.

En un estudio de carcinogenicidad de haloperidol, se observaron aumentos dependientes de la dosis en adenomas de la glándula pituitaria y carcinomas de la glándula mamaria en ratones hembras. Estos tumores pueden ser provocados por antagonismo prolongado de la dopamina D2 e hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores en términos de riesgo en humanos.

Se ha demostrado que el haloperidol bloquea los canales hERG cardíacos en varios estudios *in vitro* publicados. En numerosos estudios *in vivo*, la administración intravenosa de haloperidol en algunos modelos animales causó una prolongación significativa de QTc, a dosis de aproximadamente 0,3 mg/kg, con unos niveles de C_{máx} plasmática de al menos 7 a 14 veces mayores que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de 1 a 10 ng/ml que fueron eficaces en la mayoría de los pacientes en estudios clínicos. Estas dosis intravenosas que prolongaron el QTc no causaron arritmias. En algunos estudios realizados en animales, las dosis intravenosas de haloperidol más elevadas de 1 mg/kg o mayores provocaron una prolongación del QTc y/o arritmias ventriculares con niveles de C_{máx} plasmática de al menos 38 a 137 veces superiores a las concentraciones plasmáticas terapéuticas que fueron eficaces en la mayoría de los pacientes en estudios clínicos.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de haloperidol decanoato se evaluó en 410 pacientes que participaron en 3 estudios con comparador (1 que comparó haloperidol decanoato versus flufenazina y 2 que compararon la formulación de decanoato con haloperidol oral), 9 estudios abiertos y 1 estudio con respuesta de dosis.

De acuerdo a los datos agrupados de seguridad obtenidos de estos estudios clínicos, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron: trastorno extrapiramidal (14%), temblor (8%), parkinsonismo (7%), rigidez muscular (6%) y somnolencia (5%).

Además, la seguridad de haloperidol se evaluó en 284 pacientes tratados con haloperidol que participaron en 3 estudios clínicos controlados con placebo y en 1295 pacientes tratados con haloperidol que participaron en 16 estudios clínicos doble ciego controlados con comparador

activo.

La Tabla 3 enumera las reacciones adversas de la siguiente manera:

- Informadas en estudios clínicos con haloperidol decanoato.
- Informadas en estudios clínicos con haloperidol (formulaciones no decanoato) y con relación a la fracción activa.
- A partir de la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol y haloperidol decanoato.

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en (o se estiman a partir de) ensayos clínicos o estudios epidemiológicos con haloperidol decanoato y se clasifican usando la siguiente convención:

| | |
|-----------------|--|
| Muy frecuente: | $\geq 1/10$ |
| Frecuente: | $\geq 1/100$ a $< 1/10$ |
| Poco frecuente: | $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ |
| Raro: | $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |
| Muy raro: | $< 1/10.000$ |
| Desconocido: | No se puede estimar a partir de los datos disponibles. |

Las reacciones adversas se presentan por Clasificación por Sistemas y Órganos y en orden de gravedad decreciente dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas

| Clasificación por sistemas y órganos | Reacción adversa | | | | |
|---|------------------|-----------------------|----------------|------|---|
| | Frecuencia | | | | |
| | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Raro | Desconocido |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | Pancitopenia Agranulocitosis Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | Reacción anafiláctica Hipersensibilidad |
| Trastornos endócrinos | | | | | Secreción inadecuada de hormona antidiurética Hiperprolactinemia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | Hipoglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | | Depresión Insomnio | | | Trastorno psicótico Agitación Estado confusional Pérdida de libido |

| | | | | | |
|--|--------------------------|--|---|--|--|
| | | | | | Libido disminuida Inquietud |
| Trastornos del sistema nervioso | Trastorno extrapiramidal | Acatisia Parkinsonismo Hipomimia Temblor Somnolencia Sedación | Acinesia Discinesia Distonía Rigidez en rueda dentada Hipertonía Cefalea | | Síndrome neuroléptico maligno Discinesia tardía Convulsión Bradicinesia Hipercinesia Hipocinesia Mareos Contracciones musculares involuntarias Disfunción motora Nistagmo |
| Trastornos oculares | | | Crisis oclógica Visión borrosa Alteraciones visuales | | |
| Trastornos cardiacos | | | Taquicardia | | Fibrilación ventricular Torsade de Pointes Taquicardia ventricular Extrasístoles |
| Trastornos vasculares | | | | | Hipotensión Hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | Edema laríngeo Broncoespasmo Laringoespasmo Disnea |
| Trastornos gastrointestinales | | Constipación Boca seca Hipersecreción salival | | | Vómitos Náuseas |
| Trastornos hepatobiliares | | | | | Insuficiencia hepática aguda Hepatitis Colestasis Ictericia Prueba de función hepática anormal |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | | Angioedema Dermatitis exfoliativa Vasculitis leucocitoclástica Reacción de fotosensibilidad Urticaria Prurito Erupción cutánea Hiperhidrosis |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|--|--|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Rigidez muscular | | | Rabdomiólisis Tortícolis Trismo Espasmos musculares Fasciculaciones musculares Rigidez musculoesquelética |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | Retención urinaria |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | | | | | Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”) |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Disfunción sexual | | | Priapismo Amenorrea Galactorrea Dismenorrea Menorragia Disfunción eréctil Ginecomastia Trastorno menstrual Dolor de mama Molestias en la mama |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Reacción en el lugar de la inyección | | | Muerte súbita Edema facial Edema Hipertermia Hipotermia Alteración de la marcha Absceso en el lugar de la inyección |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso | | | Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Disminución de peso |

Se han informado con haloperidol QT prolongado en electrocardiograma, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), torsade de pointes y muerte súbita.

Efectos de clase de los antipsicóticos

Se ha informado paro cardíaco con antipsicóticos.

Se han informado con antipsicóticos casos de tromboembolia, incluso casos de embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda. Se desconoce la frecuencia.

Notificación de presuntas reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento con posterioridad a su autorización. Esto permite un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar presuntas reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Mientras que es menos probable que ocurra sobredosis con el medicamento por vía parenteral que por vía oral, los siguientes detalles se basan en haloperidol oral y también considerando la duración prolongada de la acción de HALDOL® DECANOAS.

Síntomas y signos

Los síntomas de sobredosis de haloperidol consisten en una intensificación de los efectos farmacológicos conocidos y de las reacciones adversas. Los síntomas más prominentes son reacciones extrapiramidales graves, hipotensión y sedación. Una reacción extrapiramidal se manifiesta como rigidez muscular y temblor generalizado o localizado. También puede producirse hipertensión en lugar de hipotensión.

En casos extremos, el paciente puede presentar un estado comatoso, con depresión respiratoria e hipotensión, que puede ser tan grave como para producir un estado de shock. Se debe considerar el riesgo de arritmias ventriculares, posiblemente asociadas a prolongación del QTc.

Tratamiento

No existe ningún antídoto específico. El tratamiento es de apoyo. No se recomienda diálisis en el tratamiento de sobredosis ya que solamente elimina muy pequeñas cantidades de haloperidol (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

En pacientes comatosos se debe establecer una vía respiratoria despejada utilizando una vía orofaríngea o intubación endotraqueal. La depresión respiratoria puede requerir respiración artificial.

Se recomienda controlar el ECG y los signos vitales y que el control continúe hasta un ECG normal. Se recomienda el tratamiento de arritmias graves con medidas antiarrítmicas apropiadas.

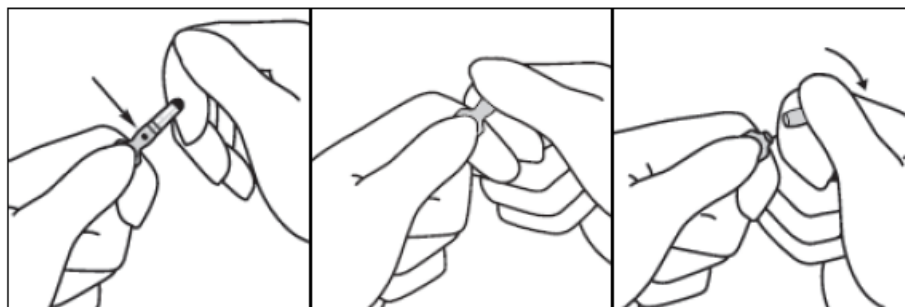
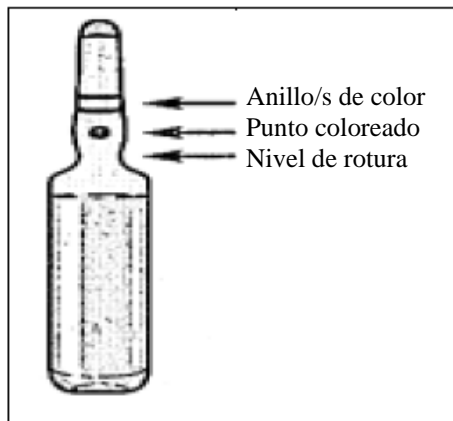
La hipotensión y el colapso respiratorio se pueden contrarrestar utilizando fluidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada, así como agentes vasoconstrictores tales como la dopamina o la noradrenalina. No se debe utilizar adrenalina ya que puede provocar hipotensión profunda ante la presencia del haloperidol.

En casos de reacciones extrapiramidales graves, se recomienda que se administre un medicamento antiparkinsoniano y se continúe durante varias semanas. Los medicamentos antiparkinsonianos deben suspenderse muy cuidadosamente ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

- Antes de usar la ampolla, frotarla entre las palmas de las manos durante unos instantes para entibiar el producto.
- Sujete la ampolla entre el dedo pulgar y el índice, dejando libre la punta.
- Sostenga con la otra mano la punta de la ampolla, colocando el dedo índice sobre el cuello de ésta y el pulgar sobre el punto coloreado, paralelo a los anillos identificadores de color.
- Manteniendo el pulgar sobre el lugar indicado, rompa bruscamente la punta de la ampolla, sosteniendo con firmeza la otra parte de la misma en la otra mano.



La eliminación del medicamento no utilizado o residuos se realizará de acuerdo con los requerimientos locales.

PRESENTACIÓN

HALDOL® DECANOAS 50 mg/ml se presenta en caja de cartón y/o estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene 1 ampolla de vidrio tipo I, ámbar, etiquetadas, conteniendo cada ampolla 1 ml de solución inyectable.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30° C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A. Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Reacondicionado por: Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago.

Distribuido por: Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Registro I.S.P N°: F-25773

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@jancl.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: Basado en EMA abril, 2019.