FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HALDOL®
HALOPERIDOL 2 mg
Solución – Gotas orales

Vía oral
Industria belga

COMPOSICIÓN

Solución transparente, incolora, conteniendo 2 mg de haloperidol por ml. 1 ml = 20 gotas.

Excipientes: Ácido láctico, metilparahidroxibenzoato y agua purificada.

INDICACIONES

Pacientes adultos de 18 años de edad y mayores

- Tratamiento de esquizofrenia.
- Tratamiento agudo de delirios cuando los tratamientos no-farmacológicos han fallado.
- Tratamiento de episodios maniacos moderados a severos asociados con trastorno bipolar I.
- Tratamiento de agitación psicomotora aguda asociada con trastornos psicóticos o episodios maniacos del trastorno bipolar I.
- Tratamiento de agitación persistente, agresión y síntomas psicóticos en pacientes con demencia de Alzheimer moderada a severa y demencia vascular cuando los tratamientos no-medicamentosos han fallado y cuando hay un riesgo de daño a sí mismos u otros.
- Tratamiento de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, en pacientes menores a 65 años de edad con deterioro severo luego de que los tratamientos educacionales, psicológicos y con otras drogas han fallado.
- Tratamiento de trastorno de movimiento coreicos, incluyendo la enfermedad de Huntington, cuando otras drogas son inefectivas o no toleradas.

Pacientes Pediátricos
Tratamiento de:

- Esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años de edad
- Agresión severa persistente en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con autismo o trastornos profundos del desarrollo.
- Trastornos tic, incluyendo síndrome de Tourette, en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con deterioro severo luego de que tratamientos educacionales, psicológicos o con otras drogas han fallado.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda una dosis inicial baja, y esto debe ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente para determinar la mínima dosis efectiva (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Dosis

Adultos – Haloperidol formulación oral

Tabla 1: Dosificación de haloperidol recomendada para adultos de 18 años de edad y mayores

Tratamiento de esquizofrenia • 2 a 10 mg/día oral, como dosis única o en 2 dosis divididas. Pacientes con un primer episodio de esquizofrenia generalmente responden a 2 a 4 mg/día. • Ajustar la dosificación cada 1 a 7 días, según se requiera. • La máxima dosis es de 20 mg/día ya que las preocupaciones de seguridad son más importantes que el beneficio clínico del tratamiento a altas dosis.
Tratamiento agudo del delirio cuando los tratamientos no-farmacológicos han fallado • 1 a 10 mg/día, como dosis única o en 2 o 3 dosis divididas, empezando con la menor dosis posible. • Ajustar la dosis en incrementos en intervalos de 2 a 4 horas si la agitación continua, hasta un máximo de 10 mg/día
Tratamiento de episodios maniacos moderados a severos asociados con trastorno bipolar I • 2 a 10 mg/día oral, como dosis única o en 2 dosis divididas • Ajustar la dosificación cada 1 a 3 días, según se requiera
Tratamiento de agitación psicomotora aguda con trastorno psicótico o episodios maniacos del trastorno bipolar I • 5 a 10 mg oral, repetido después de 12 horas si es necesario hasta un máximo de 20 mg/día • Cuando se cambia de haloperidol inyección intramuscular, iniciar haloperidol oral a un porcentaje de conversión de dosis de 1:1 seguido de un ajuste de dosificación según la respuesta clínica.
Tratamiento de agitación persistente, agresión y síntomas psicóticos en pacientes con demencia de Alzheimer moderada a severa y demencia vascular cuando los tratamientos no-farmacológicos han fallado y cuando hay un riesgo de daño a sí mismo o a otros • 0,5 a 5 mg/día oral, como dosis única o en 2 dosis divididas • Ajustar la dosificación cada 1 a 3 días, según se requiera • Establecer la necesidad de tratamiento continuo hasta no más de 6 semanas
Tratamiento de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, en pacientes menores de 65 años de edad con deterioro severo luego de que tratamientos educacionales, psicológicos y otras drogas han fallado • 0,5 a 6 mg/día oral, como dosis única o en 2 dosis divididas • Ajustar la dosis cada 1 a 7 días, según se requiera • Establecer la necesidad de tratamiento continuo cada 6 a 12 meses
Tratamiento del trastorno de movimientos coreicos, incluyendo la enfermedad de Huntington, cuando otras drogas son inefectivas o no son toleradas • 2 a 10 mg/día oral, como dosis única o en 2 dosis divididas • Ajustar la dosificación cada 1 a 3 días, según se requiera

Discontinuación del tratamiento

Se recomienda la discontinuación gradual de haloperidol (ver “Advertencias y precauciones – Respuesta al tratamiento y discontinuación”).

Dosis omitidas – Haloperidol formulación oral

Si los pacientes omiten una dosis, es recomendable que tomen la siguiente dosis normalmente. No deben tomar una dosis doble.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos – Haloperidol formulación oral

Tabla 2: Dosificación de haloperidol recomendada para pacientes pediátricos
Tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años de edad.
• Las dosificaciones recomendadas están en un rango aproximado de 0,03 a 0,15 mg/kg/día, administrados oralmente en dosis divididas (2 a 3 veces al día).
  o Dosificación inicial recomendada: 0,5 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas.
  o Ajustar la dosificación cada 3 a 7 días, según se requiera.
  o Rango de dosificación recomendado: 1 a 6 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas.
  o Dosificación total máxima recomendada: 10 mg/día oral, en dosis divididas.

Tratamiento de agresión severa persistente en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con autismo o trastorno profundos del desarrollo
• Las dosificaciones recomendadas están en un rango aproximado de 0,02 a 0,075 mg/kg/día, administrados oralmente en dosis divididas (2 a 3 veces por día).
• Establecer la necesidad de continuar el tratamiento luego de 6 semanas.
 	
Niños de 6 a 12 años de edad
  o Dosificación inicial recomendada: 0,25 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas
  o Ajustar la dosificación cada 3 a 7 días, según se requiera
  o Rango de dosificación recomendado: 0,5 a 3 mg/dia oral, preferentemente en dosis divididas
  o Dosificación total máxima recomendada: 3 mg/día oral, en dosis divididas
Adolescentes de 13 a 17 años de edad
  o Dosificación inicial recomendada: 0,25 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas
  o Ajustar la dosificación cada 3 a 7 días, según se requiera
  o Rango de dosificación recomendado: 2 a 6 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas
  o Dosificación total máxima recomendada: 6 mg/día oral, en dosis divididas

Tratamiento de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con deterioro severo luego de que tratamientos educacionales, psicológicos y otras drogas han fallado
• Las dosificaciones recomendadas están en un rango aproximado de 0,02 a 0,075 mg/kg/día, administrados oralmente en dosis divididas (2 a 3 veces por día).
• Establecer la necesidad de continuar el tratamiento cada 6 a 12 semanas.
 	
Niños de 10 a 12 años de edad
  o Dosificación inicial recomendada: 0,25 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas.
  o Ajustar la dosificación cada 3 a 7 días, según se requiera.
  o Rango de dosificación recomendado: 0,5 a 3 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas.
  o Dosificación total máxima recomendada: 3 mg/día oral, en dosis divididas.

Adolescentes de 13 a 17 años de edad

- Dosificación inicial recomendada: 0,25 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas.
- Ajustar la dosificación cada 3 a 7 días, según se requiera.
- Rango de dosificación recomendado: 2 a 6 mg/día oral, preferentemente en dosis divididas.
- Dosificación total máxima recomendada: 6 mg/día oral, en dosis divididas.

La seguridad y eficacia de las formulaciones orales de haloperidol en niños de edad menor a las definidas en las indicaciones no han sido establecidas.

Pacientes de edad avanzada – haloperidol formulación oral

Las siguientes dosis iniciales de haloperidol son recomendadas en pacientes de edad avanzada:

- Tratamiento de agitación persistente, agresión y síntomas psicóticos en pacientes con demencia de Alzheimer moderada a severa y demencia vascular cuando los tratamientos no-farmacológicos han fallado y cuando hay un riesgo de daño a sí mismo y a otros – 0,5 mg/día.
- El resto de las indicaciones – La mitad de la menor dosificación para pacientes adultos

La dosis de haloperidol podría ser ajustada de acuerdo a la respuesta del paciente.

La dosificación máxima es la mitad de la especificada para los pacientes adultos, pero dosis mayores podrían ser consideradas luego del restablecimiento del perfil beneficio-riesgo individual de cada paciente, y basado en la tolerabilidad.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática – Haloperidol formulación oral

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

Administración

HALDOL® comprimidos y solución oral son para uso oral.

HALDOL® solución oral puede ser mezclada con agua para facilitar la administración, pero no debe ser mezclada con ningún otro líquido. La solución diluida debe ser tomada inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al haloperidol o a cualquiera de los excipientes.
- Estado comatoso.
- Depresión del sistema nervioso central (SNC) debido al 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® (ver "Reacciones adversas").

Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la demencia, tratados con fármacos antipsicóticos presentan un riesgo aumentado de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban drogas antipsicóticas atípicas, 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 predispuestos, o con un intervalo QTc que exceda los 500 ms.

Dado que se ha observado una prolongación del intervalo QTc durante el tratamiento con HALDOL®, 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 HALDOL® 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 (ver "Reacciones Adversas" y "Sobredosificación – Síntomas y signos") o con el uso parenteral, en particular con la administración intravenosa. Se debe realizar un

monitoreo continuo del ECG para la prolongación del intervalo QTc y para disritmias cardíacas serias si se administra HALDOL® por vía intravenosa.

HALDOL® Inyectable es recomendado para administración IM únicamente.

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

Eventos cerebrovasculares
En estudios clínicos aleatorizados, controlados con 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 comparando 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 reportaron un aumento en la tasa de accidentes cerebrovasculares en los pacientes expuestos. Este aumento puede ser mayor con todas las butirofenonas, incluyendo el haloperidol. El mecanismo para este aumento de riesgo no se conoce. No se puede excluir un aumento del riesgo para las demás poblaciones de pacientes. HALDOL® debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Síndrome neuroléptico maligno
Al igual que otros fármacos antipsicóticos, HALDOL® 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 aumento de los niveles de creatina fosfoquinasa 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 aumenta la dosis o cuando se hace el cambio a una droga 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® si su excreción es más rápida que la de 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®.

Crisis epilépticas / convulsiones
Se ha reportado que HALDOL® 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).

Problemas hepatobiliares
Debido a que haloperidol se metaboliza mayormente a través del hígado, se aconseja un ajuste de la dosificación 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").

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

Los efectos hormonales de los fármacos antipsicóticos 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 fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos frecuentemente presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, todos los posibles factores de riesgo para TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con HALDOL® y deben tomarse medidas preventivas.

Respuesta al tratamiento y discontinuación
En la esquizofrenia la respuesta al tratamiento con drogas antipsicóticas podría retrasarse.
Si las drogas antipsicóticas son discontinuadas, los síntomas de recurrencia relacionados a la condición subyacente pueden no volverse aparentes durante varias semanas o meses.

Ha habido reportes muy raros de síntomas agudos de abstinencia (incluyendo náuseas, vómitos e insomnio) después de la discontinuación abrupta de altas dosis de fármacos antipsicóticos. Se aconseja una discontinuación gradual como una medida preventiva.

Pacientes con depresión
Al igual que con todas las drogas antipsicóticas, HALDOL® no debe utilizarse solo en aquellos casos en donde la depresión es predominante. Puede combinarse con antidepresivos para tratar aquellas condiciones en las cuales coexista la psicosis y la depresión (ver "Interacciones").

Excipientes
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardada) por que contiene Parahidroxibenzoato de metilo.

INTERACCIONES

Efectos cardiovasculares

Al igual que con otras drogas antipsicóticas, se recomienda tener precaución cuando HALDOL® 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 exhaustiva.

Se recomienda evitar el uso concomitante de otras drogas antipsicóticas.

Se aconseja precaución cuando se usa HALDOL® 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 otro fármaco 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 promedios 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 una 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® 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 punto 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® sea aumentada, 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®.

Efecto del haloperidol sobre otras drogas

Al igual que con todas las drogas antipsicóticas, haloperidol puede aumentar la depresión del SNC producida por otros fármacos depresores del SNC, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes. También se ha reportado un aumento del efecto en el SNC cuando se combinó 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 de dopamina.

Haloperidol es un inhibidor del CYP2D6. Inhibe el metabolismo de antidepresivos 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: encefalopatía, síntomas extrapiramidales, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, trastorno del tronco cerebral, síndrome cerebral agudo y coma. La mayoría de estos síntomas fueron reversibles.

No obstante, se aconseja en pacientes tratados concomitantemente con litio y HALDOL® suspender el tratamiento inmediatamente si dichos síntomas aparecieran.

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

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, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, distress respiratorio o trastornos de la alimentación.

HALDOL® mostró no producir incrementos significativos en cuanto a las 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®, principalmente en combinación con otras drogas. Los estudios en animales han demostrado que el haloperidol tiene efecto teratogénico (ver “Información no clínica”). HALDOL® debe utilizarse 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® se considera esencial, los beneficios de la lactancia deben ser balanceados frente a los riesgos potenciales.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

Puede producirse algún grado de sedación o pérdida de alerta mental, particularmente cuando se emplean altas dosis y al iniciar el tratamiento y puede potenciarse mediante el uso del alcohol. Se les debe aconsejar a los pacientes para que no conduzcan ni operen maquinarias durante el tratamiento, hasta conocer 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 (o haloperidol decanoato) según la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. No se puede establecer de modo confiable una relación causal con haloperidol (o haloperidol 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 doble ciego con control con placebo – reacciones adversas reportadas con una incidencia ≥ 1%

Se evaluó la seguridad de HALDOL® (2-20 mg/día) en 566 sujetos (de los cuales 284 fueron tratados con HALDOL®, 282 fueron tratados con placebo) que participaron en 3 ensayos clínicos doble ciego con control con placebo, dos para el tratamiento de la esquizofrenia y el tercero para el tratamiento del trastorno bipolar.

Las reacciones adversas reportadas por ≥1% de los sujetos tratados con HALDOL® en estos ensayos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas por ≥1% de los sujetos tratados con HALDOL® en 3 ensayos clínicos doble ciego, en paralelo, con control con placebo, de HALDOL®

Clasificación por Órganos y Sistemas Reacción Adversa	**Haloperidol (n=284) %**	**Placebo (n=282) %**
Trastornos del Sistema Nervioso		
Trastornos extrapiramidales	34,2	8,5
Hiperquinesia	10,2	2,5
Temblor	8,1	3,6
Hipertonía	7,4	0,7
Distonía	6,3	0,4
Somnolencia	5,3	1,1
Bradiquinesia	4,2	0,4
Trastornos Oculares		
Trastornos visuales	1,8	0,4
Trastornos Gastrointestinales		
Constipación	4,2	1,8
Boca seca	1,8	0,4
Hipersecreción salival	1,2	0,7

Datos controlados con comparador activo – reacciones adversas reportadas con una incidencia ≥ 1%

Dieciséis ensayos controlados, doble ciego con comparador activo fueron seleccionados para determinar la incidencia de las reacciones adversas. En estos 16 estudios, 1295 sujetos fueron tratados con 1-45 mg/día de HALDOL®, en el tratamiento de la esquizofrenia.

Las reacciones adversas reportadas por ≥1% de los sujetos tratados con HALDOL®-observadas en los ensayos clínicos controlados con comparador activo se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas por ≥1% de los sujetos tratados con HALDOL® en 16 ensayos clínicos doble ciego con comparador activo de HALDOL®

Clasificación por Órganos y Sistemas Reacción Adversa	**Haloperidol (n=1295) %**
Trastornos del Sistema Nervioso	
Mareos	4,8
Acatisia	2,9
Disquinesia	2,5
Hipoquinesia	2,2
Disquinesia tardía	1,62
Trastornos Oculares	
Crisis oculógiras	1,24
Trastornos Vasculares	
Hipotensión ortostática	6,6
Hipotensión	1,47
Trastornos del Sistema Reproductivo y de la Mama	
Disfunción eréctil	1,0
Investigaciones	
Aumento de peso	7,8

Datos con control con placebo y comparador activo – reacciones adversas reportadas con una incidencia <1%

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en <1% de los sujetos tratados con HALDOL® en cualquiera de los 2 conjuntos de datos antes mencionados se enumeran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas por <1% de los sujetos tratados con HALDOL® ya sea en el ensayo clínico con control con placebo o con control con comparador.

Trastornos Endócrinos
Hiperprolactinemia
Trastornos Psiquiátricos
Disminución de la libido
Pérdida de la libido
Inquietud
Trastornos del Sistema Nervioso
Disfunción motora
Contracciones musculares involuntarias
Síndrome neuroléptico maligno
Nistagmo
Parkinsonismo
Sedación
Trastornos Oculares
Visión borrosa
Trastornos Cardíacos
Taquicardia

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo
Trismo
Tortícolis
Rigidez muscular
Espasmos musculares
Rigidez musculoesquelética
Contracciones musculares
Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas
Amenorrea
Malestar en las mamas
Dolor en las mamas
Galactorrea
Dismenorrea
Disfunción sexual
Trastornos menstruales
Menorragia
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de la Administración
Trastornos de la marcha

Reacciones Adversas identificadas en ensayos clínicos con haloperidol decanoato

Reacciones adversas relacionadas con el metabolito activo que fueron identificadas en ensayos clínicos con haloperidol decanoato (Formulación de depósito de acción prolongada) se encuentran en la tabla 6.

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos con Haloperidol Decanoato (Formulación de depósito de acción prolongada)

Trastornos del Sistema Nervioso
Aquinesia, rigidez en rueda dentada, expresión facial enmascarada

Datos posteriores a la comercialización

Los eventos adversos primero identificados como reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol se incluyen en la Tabla 7. La revisión posterior a la comercialización se basó en la revisión de todos los casos en donde hubo un uso de la fracción activa de haloperidol (tanto haloperidol como haloperidol decanoato). En esta tabla, se proporcionan las frecuencias 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 informes aislados

En la Tabla 7, las reacciones adversas son presentadas por categoría de frecuencia, en base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 7: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol (oral, solución, o decanoato) por categoría de frecuencia estimada a partir de las 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 Hipoglicemia

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

Trastornos del Sistema Nervioso
Muy rara Convulsiones, dolor de cabeza

Trastornos Cardíacos
Muy rara Torsada de puntas, 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 de Tejido Conectivo
Muy rara Rabdomiólisis

Trastornos Renales y Urinarios
Muy rara Retención urinaria

Trastornos del Embarazo, Puerperio y Perinatales
Muy rara Síndrome neonatal de abstinencia al medicamento

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamarios
Muy rara Priapismo, ginecomastia

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración
Muy rara Muerte súbita, edema facial, edema, hipotermia, hipertermia

Investigaciones
Muy rara Prolongación QT en el electrocardiograma, disminución de peso

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

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

En casos extremos, el paciente parecería comatoso con depresión respiratoria e hipotensión que podría ser lo suficientemente severa como para producir un estado similar al shock. Debe considerarse el riesgo de arritmias ventriculares, posiblemente asociadas con la prolongación del intervalo QTc.

Tratamiento

No existe un antídoto específico. El tratamiento es de soporte. No se ha establecido la eficacia del carbón activado en la sobredosis con haloperidol oral. 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").

Para pacientes comatosos, se debe establecer una vía aérea despejada mediante el uso de una vía orofaríngea o tubo endotraqueal. La depresión respiratoria puede requerir respiración artificial.

Se deben controlar el ECG y los signos vitales, y el monitoreo debe continuar hasta que el ECG sea normal. Las arritmias severas deben tratarse con medidas antiarrítmicas apropiadas.

La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser contrarrestadas por el uso de fluidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores como dopamina o noradrenalina (norepinefrina). No debe usarse adrenalina (epinefrina), ya que podría causar hipotensión profunda en presencia de haloperidol.

En casos de reacciones extrapiramidales severas, la medicación antiparkinsoniana se debe administrar por vía parenteral.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, recurrir al Centro Nacional de Toxicología del Centro de Emergencias Médicas del M.S.P. y B.S. – Av. Gral. Máximo Santos entre Herminio Giménez y Teodoro S. Mongelós
Teléfonos: (021)220-418; (021)204-800 (interno 1011).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipsicóticos, código ATC: N05AD01.

Mecanismo de acción
Haloperidol es un antipsicótico perteneciente al grupo de las butirofenonas. Es un antagonista potente del receptor central de dopamina tipo 2 y a dosis recomendadas, tiene baja actividad antiadrenérgica alfa-1 y no tiene 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 una sedación psicomotriz efectiva, lo que explica el efecto favorable sobre la manía y otros síndromes de agitación (ver "Indicaciones").

La actividad en los ganglios basales probablemente sea la razón de los efectos indeseados motores extrapiramidales (distonía, acatisia y parkinsonismo).

Los efectos antidopaminérgicos de haloperidol en lactotropos en la pituitaria anterior explican la hiperprolactinemia debido a la inhibición de la inhibición tónica mediada por dopamina en la secreción de prolactina. Adicionalmente, el efecto antidopaminérgico explica la actividad en la zona quimiorreceptora gatillo del área postrema contra náuseas y vómitos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Después de la administración oral, la biodisponibilidad promedio de haloperidol es del 60 al 70%. Los niveles plasmáticos máximos del haloperidol son generalmente alcanzados dentro de 2 a 6 horas de la dosificación oral. Se observó una mayor variabilidad inter-sujeto en las concentraciones plasmáticas. El estado estacionario es alcanzado dentro de la primera semana de iniciación del tratamiento.
Siguiendo la administración intramuscular, haloperidol es completamente absorbido. El pico plasmático de haloperidol se alcanza dentro de los 20 a 40 minutos.

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 mayormente 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 significante 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 es en promedio 24 horas (rango de promedios reportado 15 a 37 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
Existe una relación lineal entre la dosis de haloperidol y la concentración plasmática en adultos.

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, insuficiencia hepática podría tener un efecto significante en la farmacocinética del haloperidol debido a su metabolización extensiva en el hígado. Por la 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 – Problemas hepatobiliares").

Población Pediátrica
Se han establecidos datos limitados en la concentración plasmática en estudios incluyendo 78 pacientes con varios trastornos (esquizofrenia, trastorno psicótico, síndrome de Tourette, autismo) que recibieron dosis de haloperidol oral hasta un máximo de 30 mg/día. Estos estudios incluyeron principalmente niños y adolescentes entre 2 a 17 años de edad. Las concentraciones plasmáticas medidas a diferentes tiempos y luego de distintas duraciones del

tratamiento, fueron indetectables o en un rango máximo de 44,3 ng/ml. Como en los pacientes adultos, se observó una alta variabilidad inter-sujeto en las concentraciones plasmáticas. Hubo una tendencia hacia menores vidas medias en niños comparada con la de los pacientes adultos.

En 2 estudios con niños recibiendo tratamiento con haloperidol para tics y síndrome de Tourette, se asoció una respuesta positiva con concentraciones plasmáticas de 1 a 4 ng/ml.

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, 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 D_2 y asumiendo que el nivel de ocupación de receptores D_2 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 basado en la respuesta del paciente, tomando en cuenta que los datos sugieren un periodo de tiempo de 5 días para alcanzar la mitad de la respuesta terapéutica máxima.

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 preclínicos no revelan peligros especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis repetida, 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 de animales ha causado una prolongación del intervalo QTc significativa con dosis de alrededor de 0,3 mg/kg, proporcionando niveles plasmáticos de C_{max} 4 a 8 veces más altos que la concentración plasmática terapéutica máxima de 17 ng/ml en estudios clínicos. Estas dosis intravenosas que prolongaron el QTc no causaron arritmias. En algunos estudios animales, las dosis intravenosas de haloperidol más altas de 1 mg/kg o mayores causaron prolongación de QTc y/o arritmias ventriculares con niveles plasmáticos de C_{max} 22 a 81 veces más altos que las concentraciones plasmáticas terapéuticas máximas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

HALDOL® se presenta en frasco blanco de plástico, polietileno de baja densidad (PEBD) con una tapa de polietileno de alta densidad (PEAD) e inserto de polietileno de baja densidad (PEBD), en envases conteniendo frasco de 30 ml.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Solución oral para gotas – frasco PEBD de 30 ml con gotero
HALDOL® se encuentra disponible en frascos PEBD con gotero con tapa a prueba de niños y se usa como se describe a continuación:

- Remueva la tapa del frasco empujando hacia abajo (1) mientras la gira en sentido contrario a las manecillas del reloj (2).
- Girar el frasco boca abajo sobre una cuchara.
- Gentilmente presionar los costados del frasco y contar el número de gotas que necesite tomar.
- Tomar la solución inmediatamente.
- Cerrar el frasco

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Importado y Distribuido por: Vicente Scavone & CIA. S.A.E.
Avda. Pastora Céspedes Nº 475 y Cruz Roja Paraguaya. San Lorenzo - Paraguay
Directora Técnica: Delia Teresita Olmedo. Química Farmacéutica Reg. N°4359.
Venta Autorizada por el M.S.P. y B.S.
Venta bajo receta simple archivada
Registro Sanitario Nº: 08660-04-EF

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 00980 0521 0040
www.janssen.com

® Marca registrada

Última fecha de revisión: Basado en CCDS marzo, 2018.