

HALOPERIDOL 50mg/mL
Solución Inyectable

1. COMPOSICIÓN

Cada ampolla contiene:

Haloperidol..... 50mg
(Como Haloperidol decanoato 70.5mg)

Excipientes: Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 4.1

2. INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1. Indicaciones terapéuticas

Haloperidol está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo en pacientes adultos actualmente estabilizados con haloperidol oral (ver sección 3.1).

2.2. Dosis y vía de administración

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Vía de administración: Intramuscular

El inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis deben realizarse bajo estricta supervisión clínica.

Dosificación

La dosis individual dependerá tanto de la severidad de la sintomatología como de la dosis usual de haloperidol oral. Los pacientes deben mantenerse en la dosis efectiva más baja.

Dado que la dosis inicial de haloperidol decanoato se basa en un múltiplo de la dosis oral diaria de haloperidol, no puede indicarse un valor de referencia cuando se cambia desde otros antipsicóticos (ver sección 3.1).

Adultos de 18 años de edad y mayores

Tabla 1: Dosis recomendadas de haloperidol decanoato para adultos de 18 años de edad y mayores

<p>Transición a partir de haloperidol oral</p> <ul style="list-style-type: none">• Se recomienda una dosis de haloperidol decanoato de 10 a 15 veces la dosis previa oral diaria de haloperidol.• Basándose en esa conversión, la dosis de haloperidol decanoato será de 25 a 150 mg en la mayoría de pacientes.
<p>Continuación del tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none">• Se recomienda ajustar la dosis de haloperidol decanoato en hasta 50 mg cada 4 semanas (según la respuesta individual del paciente) hasta obtener el efecto terapéutico óptimo.• Se espera que la dosis más efectiva este entre 50 y 200 mg.• Se recomienda valorar la relación beneficio-riesgo individual si se van a considerar dosis superiores a 200 mg cada 4 semanas.• La dosis máxima de 300 mg cada 4 semanas no debe superarse, ya que los problemas de seguridad superarían a los beneficios clínicos del tratamiento.
<p>Intervalo de dosificación</p> <ul style="list-style-type: none">• Habitualmente, 4 semanas entre inyecciones.• Se puede requerir ajustar el intervalo de dosificación (según la respuesta individual del paciente).

Suplementación con haloperidol no decanoato

- Se puede considerar la suplementación con haloperidol no decanoato durante la transición a haloperidol decanoato, al ajustar la dosis o en episodios de exacerbación de los síntomas psicóticos (según la respuesta individual del paciente).
- La dosis total combinada de haloperidol de ambas formulaciones no debe superar la dosis oral máxima correspondiente de haloperidol de 20 mg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Tabla 2: Dosis recomendadas de haloperidol decanoato en 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 en caso necesario (según la respuesta individual del paciente) hasta obtener el efecto terapéutico óptimo.• Se espera que la dosis más efectiva esté entre 25 y 75 mg.• Las dosis superiores a 75 mg cada 4 semanas únicamente deben considerarse en pacientes que hayan tolerado dosis elevadas y después de una reevaluación del perfil individual de la relación beneficio-riesgo del paciente.
<p>Intervalo de dosificación</p> <ul style="list-style-type: none">• Habitualmente, 4 semanas entre inyecciones.• Se puede requerir ajustar el intervalo de dosificación (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 haloperidol decanoato, al ajustar la dosis o en episodios de exacerbación de los síntomas psicóticos (según la respuesta individual del paciente).• La dosis total combinada de haloperidol de ambas formulaciones no debe superar la dosis oral máxima correspondiente de haloperidol de 5 mg/día o la dosis oral de haloperidol previamente administrada en pacientes que hayan recibido tratamiento a largo plazo con haloperidol oral.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de haloperidol. No se recomienda un ajuste de dosis, pero sí precaución al tratar pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal grave pueden requerir una dosis inicial más baja, con los subsiguientes ajustes con pequeños incrementos y a intervalos más largos que en pacientes sin insuficiencia renal (ver sección 3.2).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de haloperidol. Dado que haloperidol es principalmente metabolizado en el hígado, se recomienda reducir a la mitad la dosis inicial y ajustar la dosis con incrementos pequeños y a intervalos más largos que en pacientes sin insuficiencia hepática (ver secciones 2.4 y 3.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de haloperidol en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Haloperidol decanoato es únicamente para uso intramuscular y no se debe administrar por vía intravenosa. Se administra como inyección intramuscular en la región glútea. Se recomienda alternar entre los dos músculos glúteos. Dado que la administración de volúmenes superiores a 3 mL resulta molesta para el paciente, no se recomienda el uso de volúmenes tan elevados.

2.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.
- 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 de QT largo congénito.
- Infarto agudo de miocardio reciente.
- Insuficiencia cardiaca descompensada.
- Antecedentes de arritmia ventricular o torsade de pointes.
- Hipopotasemia no corregida.
- Tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 2.5).

2.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

Se han notificado casos raros de muerte súbita en pacientes psiquiátricos que recibían antipsicóticos, incluido haloperidol (ver sección 2.8).

- Según estudios post comercialización se ha observado en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con antipsicóticos atípicos o convencionales, que existe un mayor riesgo de mortalidad.

El análisis de diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), en su mayor parte con pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos, ha revelado un riesgo de mortalidad de entre 1.6 y 1.7 veces superior en los pacientes tratados que en los pacientes que recibían placebo. Durante el transcurso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en pacientes tratados con antipsicóticos fue de aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa del 2.6% en el grupo de placebo. Si bien las causas de muerte eran diversas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardiaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales indican que el tratamiento de pacientes de edad avanzada con haloperidol también está asociado a un incremento de la mortalidad. Esta asociación puede ser mayor para haloperidol que para medicamentos antipsicóticos atípicos, es más pronunciada durante los primeros 30 días después del inicio del tratamiento y persiste durante al menos 6 meses. Aún no se ha esclarecido la medida en la que esta asociación es atribuible al medicamento, frente a la confusión derivada de las características del paciente.

Haloperidol decanoato no está indicado para el tratamiento de trastornos del comportamiento relacionados con demencia.

- En la actualidad no existe ningún medicamento aprobado para el tratamiento de los signos y síntomas de psicosis en pacientes adultos mayores con demencia.

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

- Los fármacos antipsicóticos convencionales y atípicos no han sido aprobados para el tratamiento de la psicosis relacionada a demencia en ancianos. Para estos pacientes los profesionales de la salud deben considerar otras opciones de tratamiento.

Efectos cardiovasculares

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares, además de muerte súbita, con haloperidol (ver secciones 2.3 y 2.8). El riesgo de que se produzcan estos eventos parece que se incrementa con dosis altas, concentraciones plasmáticas elevadas, en pacientes con predisposición o con uso parenteral, especialmente mediante administración intravenosa.

Haloperidol decanoato no debe administrarse por vía intravenosa.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia, cardiopatía, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QTc o antecedentes de consumo excesivo de alcohol. También se recomienda precaución en pacientes con concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas (ver sección 2.4, Metabolizadores lentos de CYP2D6).

Se recomienda un ECG basal antes del tratamiento. Durante el tratamiento, debe evaluarse la supervisión mediante ECG de la prolongación del intervalo QTc y las arritmias ventriculares en todos los pacientes. Durante el tratamiento, se recomienda disminuir la dosis si el intervalo QTc se prolonga, pero debe suspenderse el haloperidol si el intervalo QTc supera los 500 ms.

Trastornos electrolíticos tales como hipopotasemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias ventriculares y deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con haloperidol. Por consiguiente, se recomienda el control inicial y periódico de electrolitos.

Se han notificado también casos de taquicardia e hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática) (ver sección 2.8). Se recomienda precaución cuando haloperidol se administra a pacientes que manifiestan hipotensión o hipotensión ortostática.

Eventos cerebrovasculares

En estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en una población con demencia, hubo un aumento de aproximadamente 3 veces el riesgo de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Estudios observacionales que comparan la tasa de ictus entre pacientes de edad avanzada expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de ictus entre los no expuestos a dichos medicamentos han hallado una mayor tasa de ictus entre los pacientes expuestos. Este incremento puede ser superior con todas las butirofenonas, incluido haloperidol. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un mayor riesgo en otras poblaciones de pacientes. Haloperidol decanoato se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo por ictus.

Síndrome neuroléptico maligno

Haloperidol se ha asociado con el síndrome neuroléptico maligno: una rara respuesta idiosincrásica caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y aumento de los niveles de la creatina sérica fosfoquinasa. La hipertermia es a menudo un signo temprano de este síndrome. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento antipsicótico e instaurar el tratamiento de soporte adecuado, así como una monitorización cuidadosa.

Discinesia tardía

La discinesia tardía puede aparecer en algunos pacientes en tratamiento prolongado o después de suspender el medicamento. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

involuntarios de la lengua, la cara, la boca o la mandíbula. Las manifestaciones pueden ser permanentes en algunos pacientes. El síndrome puede quedar enmascarado cuando se restablece el tratamiento, si se aumenta la dosis o si se cambia a un antipsicótico diferente. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la interrupción de todos los antipsicóticos, incluyendo Haloperidol decanoato.

Síntomas extrapiramidales

Pueden producirse síntomas extrapiramidales (por ejemplo, temblor, rigidez, hipersalivación, bradicinesia, acatisia, distonía aguda). El uso de haloperidol se ha asociado con el desarrollo de acatisia, que se caracteriza por una sensación subjetiva de excitabilidad molesta o preocupante y la necesidad de moverse, acompañado con frecuencia por la incapacidad de sentarse o estar quieto. Es más probable que esto ocurra durante las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede resultar perjudicial.

Se puede producir distonía aguda durante los primeros días de tratamiento con haloperidol, sin embargo, se han informado casos de aparición tardía o tras un aumento de la dosis. Los síntomas de distonía pueden incluir, aunque no limitados a, tortícolis, muecas faciales, trismo, lengua en protrusión y movimientos anormales de los ojos, incluyendo crisis oculógiras. Los varones y los grupos de menor edad tienen mayor riesgo de experimentar dichas reacciones. La distonía aguda puede necesitar la interrupción del medicamento.

En caso necesario, pueden prescribirse medicamentos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico para tratar los síntomas extrapiramidales, pero se recomienda no prescribirlos de manera habitual como medida preventiva. Si se requiere tratamiento concomitante con un medicamento antiparkinsoniano, es posible que deba continuarse su administración después de interrumpir el tratamiento con Haloperidol decanoato si su excreción es más rápida que la del haloperidol, para evitar el desarrollo o agravamiento de los síntomas extrapiramidales. Debe considerarse el posible aumento de la presión intraocular si se administran medicamentos anticolinérgicos, incluidos medicamentos antiparkinsonianos, simultáneamente con Haloperidol decanoato.

Crisis/convulsiones

Se ha informado que el haloperidol puede desencadenar crisis. Se recomienda precaución en pacientes que sufran epilepsia y en estados que predispongan a las crisis (por ejemplo, abstinencia alcohólica y daño cerebral).

Trastornos hepato biliares

Dado que el haloperidol se metaboliza en el hígado, se recomienda ajustar la dosis y tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 2.2 y 3.2). Se han informado de casos aislados de alteraciones de la función hepática o hepatitis, fundamentalmente colestásica (ver sección 2.8).

Efectos sobre el sistema endocrino

La tiroxina puede potenciar la toxicidad del haloperidol. En pacientes con hipertiroidismo, el tratamiento antipsicótico únicamente debe emplearse con precaución y siempre debe ir acompañado de tratamiento para lograr un estado eutiroideo.

Los efectos hormonales de los antipsicóticos incluyen hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia y oligomenorrea o amenorrea (ver sección 2.8). Estudios de cultivo de tejidos sugieren que el crecimiento celular en tumores mamarios humanos puede ser estimulado por prolactina. Aunque en estudios clínicos y epidemiológicos no se ha demostrado ninguna relación clara entre la administración de antipsicóticos y los tumores mamarios humanos, se recomienda precaución

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

en pacientes con antecedentes médicos relevantes. Haloperidol decanoato debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de prolactina (ver sección 3.3).

Se ha informado de hipoglucemia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética con haloperidol (ver sección 2.8).

Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan con frecuencia factores de riesgo adquiridos de TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Haloperidol decanoato y deben tomarse medidas preventivas.

Inicio del tratamiento

Los pacientes considerados para el tratamiento con Haloperidol decanoato deben ser tratados primero con haloperidol oral para reducir la posibilidad de sensibilidad adversa inesperada al haloperidol.

Pacientes con depresión

Se recomienda que Haloperidol decanoato no se utilice como monoterapia en pacientes en los que la depresión es predominante. Puede combinarse con antidepresivos para tratar aquellas afecciones en las que coexisten depresión y psicosis (ver sección 2.5).

Metabolizadores lentos de CYP2D6

Haloperidol Decanoato se debe utilizar con precaución en pacientes que son metabolizadores lentos del citocromo P450 (CYP) 2D6 y en quienes se coadministra un inhibidor de CYP3A4.

Advertencia de excipientes

HALOPERIDOL 50mg/mL Solución Inyectable contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes y niños prematuros.

HALOPERIDOL 50mg/mL Solución Inyectable contiene alcohol bencílico, que puede provocar reacciones alérgicas. HALOPERIDOL 50mg/mL Solución Inyectable debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en pacientes embarazadas o en período de lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

HALOPERIDOL 50mg/mL Solución Inyectable contiene aceite de sésamo, que rara vez puede causar reacciones alérgicas graves.

2.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Efectos cardiovasculares

Haloperidol decanoato está contraindicado en combinación con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (ver sección 2.3). Ejemplos incluyen:

- Antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina).
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Algunos antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram).
- Algunos antibióticos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, telitromicina).
- Otros antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Algunos antifúngicos (por ejemplo, pentamidina).

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

- Algunos antipalúdicos (por ejemplo, halofantrina).
- Algunos medicamentos gastrointestinales (por ejemplo, dolasetrón)
- Algunos medicamentos utilizados en el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib)
- Algunos otros medicamentos (por ejemplo, bepridil, metadona).

Esta lista no es exhaustiva.

Se recomienda precaución si Haloperidol decanoato se utiliza en combinación con medicamentos conocidos por causar desequilibrio electrolítico (ver sección 2.4).

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de haloperidol

Haloperidol se metaboliza por diferentes vías (ver sección 3.2). Las principales vías metabólicas son glucuronidación y reducción de cetonas.

También interviene el sistema de la enzima citocromo P450, especialmente CYP3A4 y, en menor medida, CYP2D6. La inhibición de estas vías metabólicas por otro medicamento o por una disminución de la actividad enzimática en CYP2D6 puede dar como resultado mayores concentraciones de haloperidol. El efecto de la inhibición de CYP3A4 y de la disminución de la actividad enzimática de CYP2D6 puede ser aditivo (ver sección 3.2). Según la información limitada y en ocasiones contradictoria, el posible aumento de las concentraciones plasmáticas de haloperidol cuando se coadministra junto con inhibidores de CYP3A4 y/o CYP2D6 pueden oscilar entre el 20 y el 40%, aunque en algunos casos, se han notificado aumentos hasta del 100%. Algunos ejemplos de medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de haloperidol (basadas en la experiencia clínica o en el mecanismo de interacción de medicamentos) incluyen:

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

Esta lista no es exhaustiva.

El aumento de las concentraciones plasmáticas de haloperidol puede dar como resultado un mayor riesgo de eventos adversos, incluyendo la prolongación del intervalo QTc (ver sección 2.4). Se han observado aumentos en el intervalo QTc cuando haloperidol se administra con una combinación de los inhibidores metabólicos ketoconazol (400 mg/día) y paroxetina (20 mg/día).

En los pacientes que toman haloperidol concomitantemente con tales medicamentos se recomienda controlar los signos o síntomas de un aumento o prolongación de los efectos farmacológicos de haloperidol, y disminuir la dosis de Haloperidol decanoato según se considere necesario.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de haloperidol

La coadministración de haloperidol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir gradualmente las concentraciones plasmáticas de haloperidol hasta tal punto que disminuya su eficacia. Ejemplos incluyen:

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Esta lista no es exhaustiva.

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

La inducción enzimática puede observarse después de pocos días de tratamiento. Generalmente, la inducción enzimática máxima se observa en aproximadamente 2 semanas y seguidamente puede mantenerse durante el mismo período de tiempo tras la interrupción del tratamiento con el medicamento.

Durante el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4, se recomienda controlar a los pacientes y aumentar la dosis de Haloperidol decanoato según se considere necesario. Después de la retirada del inductor de CYP3A4, la concentración de haloperidol puede aumentar gradualmente y, por lo tanto, puede ser necesario disminuir la dosis de Haloperidol decanoato.

Se sabe que el valproato sódico inhibe la glucuronidación, pero no afecta las concentraciones plasmáticas de haloperidol.

Efecto del haloperidol sobre otros medicamentos

El haloperidol puede aumentar la depresión del SNC producida por el alcohol o por medicamentos depresores del SNC, incluyendo hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes. También se ha informado de un mayor efecto sobre el SNC, si se combina con metildopa.

Haloperidol puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros medicamentos simpaticomiméticos (por ejemplo, estimulantes como anfetaminas) y revertir los efectos de disminución de la presión sanguínea de medicamentos bloqueantes adrenérgicos, tales como guanetidina.

Haloperidol puede antagonizar el efecto de levodopa y otros agonistas dopaminérgicos.

Haloperidol es un inhibidor de CYP2D6. Haloperidol inhibe el metabolismo de antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina), por lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Otras formas de interacción

En casos raros se ha informado de los siguientes síntomas 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 fueron reversibles. No está claro si esto representa una entidad clínica distinta.

No obstante, se aconseja que en pacientes que reciban tratamiento concomitante con litio y Haloperidol decaonato, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si se producen tales síntomas.

Se ha informado de antagonismo del efecto del anticoagulante fenindiona.

2.6. Administración durante el embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Un número moderado de datos sobre mujeres embarazadas (más de 400 resultados de embarazo) indican que haloperidol no provoca malformación ni toxicidad sobre el feto/neonato. Sin embargo, existen informes de casos aislados de defectos congénitos después de la exposición fetal a haloperidol en combinación con otros medicamentos. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 3.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Haloperidol decanoato durante el embarazo.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo haloperidol) durante el tercer trimestre de embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o

síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto. Existen informes de agitación, hipertoniá, hipotoniá, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de alimentación. Por consiguiente, se recomienda que los neonatos sean monitoreados cuidadosamente.

Lactancia

Haloperidol se excreta a través de la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de haloperidol en el plasma y la orina de neonatos lactantes de madres tratadas con haloperidol. No hay suficiente información sobre los efectos del haloperidol en los neonatos lactantes. Se debe decidir si se suspende la lactancia o se suspende el tratamiento con Haloperidol decanoato teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Haloperidol aumenta el nivel de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, dando como resultado una disminución de la secreción pituitaria de gonadotropinas. Esto puede inhibir la función reproductiva al alterar la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes femeninos como masculinos (ver sección 2.4).

2.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Haloperidol decanoato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Puede producirse un cierto grado de sedación o deterioro del estado de alerta, especialmente con dosis elevadas y al inicio del tratamiento, y pueden potenciarse por el alcohol. Se recomienda avisar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas durante el tratamiento, hasta que se conozca su susceptibilidad.

2.8. Reacciones adversas

La seguridad del haloperidol decanoato se ha evaluado en 410 pacientes que participaron en 3 estudios comparativos (1 que compara haloperidol decanoato frente a flufenazina y 2 que comparan la formulación de decanoato con la de haloperidol oral), 9 estudios abiertos y 1 estudio de dosis-respuesta.

Según los datos de seguridad agrupados de estos estudios clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron: trastorno extrapiramidal (14%), temblor (8%), parkinsonismo (7%), rigidez muscular (6%) y somnolencia (5%).

Además, la seguridad de haloperidol se ha evaluado 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 comparativos activos controlados de doble ciego.

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

- Notificadas en estudios clínicos con haloperidol decanoato.
- Notificadas en estudios clínicos con haloperidol (formulaciones no decanoato) y relacionado con la fracción activa.
- De la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol decanoato y haloperidol.

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en (o se ha estimado a partir de) ensayos clínicos o estudios epidemiológicos con haloperidol decanoato, y se han clasificado utilizando el convenio siguiente:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

Raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$

Muy raras: $< 1/10\ 000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

Tabla 3: Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Pancitopenia Agranulocitosis Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos					Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos		Depresión Insomnio			Trastorno psicótico Agitación Estado de confusión Pérdida de libido Disminución de la libido Excitabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Trastorno extrapiramidal	Acatisia Parkinsonismo Facies enmascaradas Temblor Somnolencia Sedación	Acinesia Discinesia Distonía Rigidez en rueda dentada Hipertonía Dolor de cabeza		Síndrome neuroléptico maligno Discinesia tardía Convulsión Bradicinesia Hipercinesia Hipocinesia Mareo Contracciones musculares involuntarias Disfunción motora Nistagmo
Trastornos oculares			Crisis oclóginas Visión borrosa		

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

			Trastorno ocular		
Trastornos cardiacos			Taquicardia		Fibrilación ventricular Torsade de pointes Taquicardia ventricular Extrasístoles
Trastornos vasculares					Hipotensión Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Edema de laringe Broncoespasmo Laringoespasmo Disnea
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Sequedad de boca Hipersecreción salival			Vómito Náusea
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 Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular			Rabdomiólisis Tortícolis Trismo Espasmos musculares Contracciones musculares Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 2.6)
Trastornos del		Disfunción			Priapismo

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

aparato reproductor y de la mama		sexual			Amenorrea Galactorrea Dismenorrea Menorragia Disfunción eréctil Ginecomastia Trastorno menstrual Dolor de mama Molestia en las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el lugar de inyección			Muerte súbita Edema facial Edema Hipertermia Hipotermia Alteración de la marcha Absceso en el lugar de la inyección
Investigaciones		Aumento de peso			Prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma Disminución de peso

Se ha notificado prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), torsade de pointes y muerte súbita con haloperidol.

Efectos de la clase de antipsicóticos

Se han notificado casos de paro cardiaco con antipsicóticos.

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda con antipsicóticos. Se desconoce la frecuencia.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas del medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas que se observen por la utilización de los productos farmacéuticos que se comercializan en nuestro país.

2.9. Sobredosis y tratamiento

Aunque es menos probable que ocurra una sobredosis con la medicación parenteral que con la oral, los siguientes detalles se basan en haloperidol oral, teniendo también en cuenta la duración prolongada de acción de Haloperidol decanoato.

Signos y síntomas

Las manifestaciones de una sobredosis de haloperidol consisten en una exageración de sus efectos farmacológicos conocidos, así como de las reacciones adversas

Los síntomas más destacados son reacciones extrapiramidales severas, hipotensión y sedación. La reacción extrapiramidal se manifiesta mediante rigidez muscular y temblor generalizado o localizado. También es más probable que se produzca hipertensión que hipotensión.

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

Tratamiento

No hay un antídoto específico. El tratamiento es de soporte. No se recomienda diálisis en el tratamiento de sobredosis debido a que únicamente elimina cantidades muy pequeñas de haloperidol (ver sección 3.2).

Para los pacientes comatosos, debe establecerse una vía respiratoria permeable mediante el uso de un tubo orofaríngeo o endotraqueal. La depresión respiratoria puede requerir respiración artificial.

Se recomienda controlar el ECG y los signos vitales, y continuar el control hasta que el ECG sea normal. Se recomienda tratamiento de las arritmias severas con medidas antiarrítmicas adecuadas.

La hipotensión y el colapso circulatorio pueden contrarrestarse mediante el uso de fluidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores, como dopamina o noradrenalina. No se debe utilizar adrenalina porque puede causar hipotensión profunda en presencia de haloperidol.

En casos de reacciones extrapiramidales severas, se recomienda la administración de un medicamento antiparkinsoniano y continuar durante varias semanas. Los medicamentos antiparkinsonianos deben retirarse con mucha precaución ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos; antipsicóticos; derivados de butirofenona.

Código ATC: N05AD01

Mecanismo de acción

Haloperidol decanoato es un éster de haloperidol y ácido decanoico, y como tal, un antipsicótico de depósito que pertenece al grupo de las butirofenonas. Después de la inyección intramuscular, el haloperidol decanoato se libera gradualmente del tejido muscular y se hidroliza lentamente en haloperidol libre, que entra en la circulación sistémica.

Haloperidol es un potente antagonista del receptor central de los receptores dopaminérgicos de tipo 2 y, en las dosis recomendadas, tiene baja actividad antiadrenérgica alfa-1 y ninguna actividad antihistaminérgica ni anticolinérgica.

Efectos farmacodinámicos

Haloperidol suprime los delirios y las alucinaciones como consecuencia directa del bloqueo de la señalización dopaminérgica en la ruta mesolímbica. El efecto del bloqueo dopaminérgico central tiene actividad en los ganglios basales (vías nigroestriadas). Haloperidol causa una eficaz sedación psicomotora, que explica el efecto favorable sobre la manía y otros síndromes de agitación.

La actividad en los ganglios basales probablemente sea la base de los efectos motores extrapiramidales adversos (disonía, acatisia y parkinsonismo).

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

Los efectos antidopaminérgicos del haloperidol sobre los lactótrofos de la hipófisis anterior explica la hiperprolactinemia debida a la inhibición tónica mediada por la dopamina de la secreción de prolactina.

Estudios clínicos

En los estudios clínicos, se notificó que la mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento previo con haloperidol administrado por vía oral antes de la conversión a haloperidol decanoato. En ocasiones, los pacientes habían recibido tratamiento oral previo con otro antipsicótico.

3.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de haloperidol decanoato como inyección intramuscular de depósito da como resultado una liberación lenta y sostenida de haloperidol. Las concentraciones plasmáticas aumentan gradualmente, por lo general alcanzando un máximo de 3 a 9 días después de la inyección.

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

Distribución

La unión media de haloperidol a proteínas plasmáticas en adultos es aproximadamente del 88 al 92%. Existe una gran variabilidad entre sujetos para la unión a proteínas plasmáticas. Haloperidol se distribuye rápidamente a varios tejidos y órganos, como indica su elevado volumen de distribución (valores medios de 8 a 21 L/kg tras la administración intravenosa). Haloperidol atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. También atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

El haloperidol se metaboliza ampliamente en el hígado. Las principales vías metabólicas del haloperidol en humanos incluyen glucuronidación, reducción de cetonas, N-desalquilación oxidativa y formación de metabolitos piridínicos. No se considera que los metabolitos del haloperidol contribuyan de forma significativa a su actividad; sin embargo, la vía de reducción representa aproximadamente el 23% de la biotransformación y no es posible descartar completamente una reconversión del metabolito reducido de haloperidol a haloperidol. Las enzimas del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6 intervienen en el metabolismo del haloperidol.

La inhibición o la inducción de CYP3A4, o la inhibición de CYP2D6, pueden afectar al metabolismo del haloperidol. Una disminución de la actividad enzimática de CYP2D6 puede ocasionar un aumento de las concentraciones de haloperidol.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal del haloperidol después de una inyección intramuscular de haloperidol decanoato es, en promedio, de 3 semanas. Esto es más largo que el de las formulaciones sin decanoato, en las que la semivida de eliminación terminal del haloperidol es en promedio 24 horas después de la administración oral y 21 horas después de la administración intramuscular.

El aclaramiento aparente de haloperidol después de la administración extravascular varía de 0.9 a 1.5L/h/kg y se reduce en metabolizadores lentos de CYP2D6. La actividad enzimática de la CYP2D6 reducida puede resultar en un aumento de las concentraciones de haloperidol. La variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación, %) en el aclaramiento de haloperidol se estimó en 44% en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con esquizofrenia. Después de la administración intravenosa

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

de haloperidol, el 21% de la dosis fue eliminado en las heces y el 33% en la orina. Menos del 3% de la dosis se excreta sin cambios en la orina.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de haloperidol después de inyecciones intramusculares de haloperidol decanoato está relacionada con la dosis. La relación entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de haloperidol es aproximadamente lineal con dosis inferiores a 450 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de haloperidol en pacientes de edad avanzada fueron mayores que en adultos jóvenes a los que se les administró la misma dosis. Los resultados de estudios clínicos pequeños indican un aclaramiento menor y una semivida de eliminación más prolongada del haloperidol en pacientes de edad avanzada. Los resultados están dentro de la variabilidad observada en la farmacocinética del haloperidol. Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 2.2).

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética del haloperidol. Aproximadamente un tercio de la dosis de haloperidol se excreta en la orina, principalmente como metabolito. Menos del 3% del haloperidol administrado se excreta de forma inalterada en la orina. No se considera que los metabolitos de haloperidol contribuyan de forma significativa a su actividad, aunque no se puede descartar completamente la reconversión del metabolito reducido de haloperidol a haloperidol. Aunque no se espera que el deterioro de la función renal afecte la eliminación de haloperidol en un grado clínicamente relevante, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal, y especialmente aquellos con disfunción grave, debido a la prolongada semivida del haloperidol y su metabolito reducido, y a la posibilidad de acumulación (ver sección 2.2).

Debido al elevado volumen de distribución de haloperidol y su elevada unión a proteínas, solo cantidades muy pequeñas del fármaco pueden eliminarse mediante diálisis.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del haloperidol. Sin embargo, la insuficiencia hepática puede tener efectos significativos sobre la farmacocinética del haloperidol, ya que se metaboliza principalmente en el hígado. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis y tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 2.2 y 2.4).

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Concentraciones terapéuticas

Según los datos publicados de diversos estudios clínicos, la respuesta terapéutica se alcanza en la mayoría de los pacientes con esquizofrenia aguda o crónica con concentraciones plasmáticas de 1 a 10ng/mL. Un subgrupo de pacientes puede requerir concentraciones más altas como consecuencia de una alta variabilidad entre sujetos en la farmacocinética del haloperidol.

En pacientes un con primer episodio de esquizofrenia tratados con formulaciones de haloperidol de acción corta, la respuesta terapéutica puede ser obtenida a concentraciones tan bajas como 0.6 a 3.2ng/mL, según cálculos basados en mediciones de la ocupación del receptor D2 y asumiendo que un nivel de ocupación del receptor D2 del 60 al 80% es el más apropiado para obtener una respuesta

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

terapéutica limitando los síntomas extrapiramidales. En promedio, las concentraciones en este intervalo se obtendrían con dosis de 1 a 4 mg diarios.

Debido a la alta variabilidad entre sujetos en la farmacocinética del haloperidol y la relación entre efecto y concentración, se recomienda ajustar la dosis individual de haloperidol decanoato en función de la respuesta del paciente. En este caso se debe tener en cuenta el tiempo después de un cambio de dosis para alcanzar una nueva concentración plasmática en estado estacionario y el tiempo adicional para obtener una respuesta terapéutica. En casos concretos, se puede considerar la medición de las concentraciones sanguíneas de haloperidol.

Efectos cardiovasculares

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

Síntomas extrapiramidales

Pueden producirse síntomas extrapiramidales en el rango terapéutico, aunque la frecuencia suele ser mayor en dosis que producen concentraciones superiores a las terapéuticas.

3.3. Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de tolerabilidad local, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. En roedores, la administración de haloperidol mostró una disminución de la fertilidad, teratogenicidad limitada, así como efectos embriotóxicos.

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

Varios estudios *in vitro* publicados indicaron que el haloperidol es capaz de bloquear el canal hERG cardíaco. En diversos estudios *in vivo*, la administración intravenosa de haloperidol en algunos modelos animales ha provocado una prolongación significativa del intervalo QTc a dosis de alrededor de 0.3mg/kg, produciendo niveles plasmáticos de $C_{máx}$ al menos 7 a 14 veces más altos que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de 1 a 10ng/mL que fueron eficaces en la mayoría de los pacientes en los estudios clínicos. Estas dosis intravenosas, que prolongaron el intervalo QTc, no causaron arritmias. En algunos estudios en animales, dosis intravenosas más altas de haloperidol de 1mg/kg o superiores causaron una prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares a niveles plasmáticos de $C_{máx}$ al menos 38 a 137 veces más altos que las concentraciones del plasma terapéutico que fueron eficaces en la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1. Lista de Excipientes

Alcohol bencílico y aceite de sésamo refinado.

4.2. Incompatibilidades

No aplica.

4.3. Tiempo de vida útil

3 años.

FICHA TÉCNICA DIRIGIDA AL PROFESIONAL DE SALUD

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase.

“Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto **DEBE UTILIZARSE INMEDIATAMENTE**”.

4.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperatura no mayor de 30 °C.

Proteger de la luz.

4.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón por 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 300, 400 y 500 ampollas de vidrio tipo I color ámbar x 1mL.

4.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales

Fecha de revisión del texto: Octubre del 2021

VENTA CON RECETA MÉDICA RETENIDA.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por:

CIRON DRUGS & PHARMACEUTICALS PVT. LTD. - INDIA

Importado por:

JPS DISTRIBUCIONES E.I.R.L.

Av. América Oeste N° 160 - Urb. Los Cedros.

Trujillo - Perú.

RUC N°: 20440180044

Director Técnico: Q.F. José Jiménez Letellier

C.Q.F.P. N°: 06909