

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

HALDOL

Haloperidol

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los comprimidos contienen 1 ó 5 mg de haloperidol.

La solución oral para gotas contiene 2 mg de haloperidol por ml.

La solución inyectable contiene 5 mg de haloperidol por ml.

Para excipientes, ver Sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos de 1 mg.

Comprimido de color blanco, circular, biconvexo, ranurado en forma de cruz, con la inscripción "JANSSEN" en una cara.

Comprimidos de 5 mg.

Comprimido de color celeste, circular, biconvexo, ranurado forma de cruz, con la inscripción "JANSSEN" en una cara.

Solución oral para gotas de 2 mg/ml

Solución transparente, incolora.

Solución inyectable de 5 mg/ml

Solución transparente, incolora, libre de materia extraña visible.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Como agente neuroléptico en:

- Delirios y alucinaciones en:

- esquizofrenia aguda y crónica;
- paranoia;
- confusión aguda, alcoholismo (síndrome de Korsakoff)

- Delirio hipocondríaco.

- Trastornos de la personalidad: paranoides, esquizoides, esquizotípicos, antisocial, y algunas personalidades limítrofes.

Como agente anti-agitación psicomotor en:

- Manía, demencia, retardo mental, alcoholismo.
- Trastornos de la personalidad: personalidad compulsiva, paranoides, histriónicos y otras personalidades.
- Agitación, agresividad e inquietud en los pacientes geriátricos.
- Trastornos de la conducta y el comportamiento en niños.
- Movimientos coreáticos.
- Singulto (hipo).
- Tics, tartamudez.

Como adyuvante en el tratamiento del dolor crónico severo:

Sobre la base de su actividad límbica, Haldol a menudo permite la reducción de la dosis del analgésico (por lo general un morfínomimético).

Como antiemético en:

Náuseas y vómitos de diversos orígenes. Haldol es la droga de preferencia si los medicamentos clásicos para las náuseas y vómitos no son lo suficientemente activos.

4.2. Posología y Método de Administración

Las dosis que se sugieren a continuación son sólo promedios, siempre se debe tratar de ajustar la dosis a la respuesta del paciente. Esto a menudo implica una titulación ascendente en la fase aguda, y una reducción gradual en la fase de mantenimiento, con el fin de determinar la dosis mínima efectiva. Sólo se deben administrar dosis altas a pacientes que no responden pobremente a las dosis más bajas.

Adultos

- Como agente neuroléptico

- *Fase aguda:* episodios agudos de esquizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusión aguda, síndrome de Korsakoff, paranoia aguda.

5-10 mg IV o IM, a ser repetidos cada hora hasta que se logre un control suficiente de los síntomas o hasta un máximo de 60 mg/día. Cuando se lo administra por vía oral, se puede necesitar cerca del doble de la dosis antes mencionada

- *Fase crónica:* esquizofrenia crónica, alcoholismo crónico, trastornos crónicos de la personalidad.

1-3 mg por vía oral tres veces al día, se puede aumentar a 10-20 mg tres veces al día, dependiendo de la respuesta.

- Como agente psicomotor antiagitación

- *Fase aguda:* manía, demencia, alcoholismo, trastornos de la personalidad, trastornos de la conducta y del carácter, singulto, movimientos coreáticos, tics, tartamudez.

5-10 mg IV o IM.

- *Fase crónica:*

0,5-1 mg, tres veces al día, por vía oral que se pueden aumentar a 2-3 mg, tres veces al día, si fuera necesario, dependiendo de la respuesta.

- Como adyuvante en la terapia del dolor crónico.

0,5 – 1 mg, tres veces al día por vía oral, se puede ajustar si fuera necesario.

- Como antiemético

- Vómitos inducidos a nivel central: 5 mg IV o IM.
- Profilaxis de vómitos post-operatorios: 2,5 – 5 mg IV o IM al final de la cirugía.

En pacientes geriátricos

El tratamiento debe comenzar con la mitad de la dosis indicada para adultos y debe ser ajustada de acuerdo con los resultados si fuera necesario.

En niños

0,1 mg/ 3kg de peso corporal tres veces al día por vía oral; puede ajustarse si fuera necesario.

4.3. Contraindicaciones

Estado comatoso; depresión del SNC debido a alcohol u otras drogas depresoras; enfermedad de Parkinson, hipersensibilidad conocida a Haldol, lesión de los ganglios basales.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

Se han informado casos poco frecuentes de muerte súbita en pacientes psiquiátricos que recibían drogas antipsicóticas, incluyendo Haldol.

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un aumento en el riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos con control de placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban drogas antipsicóticas atípicas, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con la droga entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, el porcentaje de muertes en pacientes tratados con la droga fue de alrededor del 4,5%, en comparación con un porcentaje de alrededor del 2,6% en el grupo tratado con placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia

cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios de observación sugieren que, en forma similar a las drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el grado al cual los hallazgos de aumento de la mortalidad en estudios de observación son atribuibles a la droga antipsicótica en oposición a alguna(s) característica(s) del paciente.

Efectos cardiovasculares

Se han informado casos muy poco frecuentes de prolongación QT y/o arritmias ventriculares, además de los informes poco frecuentes de muerte súbita con haloperidol. Pueden ocurrir con mayor frecuencia con dosis altas y en pacientes predispuestos.

Dado que se ha observado una prolongación QT durante el tratamiento con Haldol, se aconseja tener precaución en aquellos pacientes con condiciones que prolonguen QT (síndrome de QT prolongado, hipocalcemia, desequilibrio electrolítico, drogas conocidas que prolongan QT, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación de QT), en especial si se administra Haldol por vía parenteral (ver Sección 4.5). El riesgo de la prolongación QT y/o arritmias ventriculares puede aumentar con dosis más altas (ver Secciones 4.8, y 4.9) o con el uso parenteral, en particular con la administración intravenosa. Se debe realizar un monitoreo del ECG para la prolongación del intervalo QT y para disritmias cardíacas serias si se administra Haldol por vía intravenosa.

También se ha informado taquicardia e hipotensión en pacientes ocasionales.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que con otras drogas antipsicóticas, Haldol ha estado asociado con el síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrática poco frecuente caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, alteración del estado de conciencia. La hipertermia es frecuentemente un signo temprano de este síndrome. Se debe retirar de inmediato el tratamiento antipsicótico y se debe instituir terapia de apoyo adecuada y un cuidadoso monitoreo.

Disquinesia tardía

Como con todos los agentes antipsicóticos, puede aparecer disquinesia tardía en algunos pacientes con 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 vuelve a instituir el tratamiento, cuando se aumenta la dosis o cuando se cambia a una droga antipsicótica diferente. Se debe discontinuar el tratamiento tan pronto como sea posible.

Síntomas extrapiramidales

Al igual que con todos los neurolépticos, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales, por ejemplo, temblor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda.

Se pueden prescribir drogas antiparkinsonianas de tipo anticolinérgico según se requiera, pero no se deben prescribir de rutina como medida preventiva. Si se requieren medicamentos antiparkinsonianos concomitantes, puede ser necesario que se continúen después de discontinuar Haldol si su excreción es más rápida que la de Haldol con el fin de evitar el desarrollo o agravamiento de los síntomas extrapiramidales. El médico debe tener en mente el posible aumento en la presión intraocular cuando se administran drogas anticolinérgicas, incluyendo los agentes antiparkinsonianos, concomitantemente con Haldol.

Crisis/ Convulsiones

Se ha informado que las convulsiones pueden ser desencadenadas por Haldol. Se recomienda tener 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 Haldol se metaboliza a través del hígado, se aconseja tener precaución en pacientes con enfermedad hepática. Se han informado casos aislados de anomalías de la función hepática o hepatitis, mayormente colestásicas.

Problemas del sistema endocrino

La tiroxina puede facilitar la toxicidad de Haldol. El tratamiento antipsicótico en pacientes con hipertiroidismo sólo debe usarse con gran precaución y siempre debe estar acompañado por una terapia para alcanzar un estado eutiroideo.

Los efectos hormonales de las drogas neurolépticas antipsicóticas incluyen hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia y oligo- o amenorrea. Se han informado casos muy raros de hipoglucemia y de Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH.

Consideraciones adicionales

En la esquizofrenia, la respuesta al tratamiento de drogas antipsicóticas puede demorarse. Además, si las drogas se discontinúan, los síntomas de recurrencia pueden no volverse aparentes durante varias semanas o meses. Los síntomas agudos de abstinencia, incluyendo náuseas, vómitos e insomnio, se han descrito con muy poca frecuencia después de la discontinuación abrupta de altas dosis de drogas antipsicóticas. También pueden ocurrir recaídas y se aconseja una discontinuación gradual.

Al igual que con todos los agentes antipsicóticos, 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.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (TEV), han sido reportados con drogas antipsicóticas. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan riesgos adquiridos de TVE, todos los posibles factores de riesgo deben ser identificados antes y durante el tratamiento y deben tomarse medidas preventivas.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución cuando se prescribe haloperidol con medicamentos que se conocen que prolongan el intervalo QT.

El haloperidol es metabolizado por varias vías, incluyendo la glucuronidación y el sistema enzimático del citocromo P450 (en particular CYP 3A4 o CYP 2D6). La inhibición de estas vías del metabolismo por otras drogas o una disminución en la actividad enzimática de CYP 2D6 puede producir mayores concentraciones de haloperidol y un riesgo aumentado de eventos adversos, incluyendo la prolongación de QT. En estudios farmacocinéticos se han informado aumentos leves a moderados de las concentraciones de haloperidol cuando se administró concomitantemente con drogas caracterizadas como sustratos o inhibidores de las isozimas CYP 3A4 o CYP 2D6, tales como, itraconazol, nefazodona, buspirona, venlafaxina, alprazolam, fluvoxamina, quinidina, fluoxetina, sertralina, clorpromazina, y prometazina. Una disminución en la actividad enzimática de CYP 2D6 puede causar un aumento en la concentración de haloperidol. Se han observado aumentos en QTc cuando se administró haloperidol con una combinación ~~con~~ de los inhibidores metabólicos ketoconazol (400 mg/día) ~~o~~ y paroxetina (20 mg/día). Puede ser necesario reducir la dosis de haloperidol.

Se recomienda tener precaución cuando se usa en combinación con drogas conocidas por causar desequilibrio electrolítico.

Efecto de Otras Drogas sobre Haloperidol

Cuando un tratamiento prolongado con drogas inductoras de enzimas tales como carbamacepina, fenobarbital, rifampicina se agrega al tratamiento con Haldol, esto causa una significativa reducción de los niveles plasmáticos de haloperidol. Por lo tanto, durante el tratamiento combinado, la dosis de Haldol debe ajustarse según sea necesario. Después de discontinuar dichas drogas, puede ser necesario reducir la dosis de Haldol.

El valproato de sodio, una droga conocida por inhibir la glucuronidación, no afecta las concentraciones plasmáticas de haloperidol.

Efecto de Haloperidol Sobre Otras Drogas

Al igual que con todos los neurolépticos, Haldol puede aumentar la depresión del sistema nervioso central producida por otras drogas depresoras del SNC, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes. También se ha informado un aumento del efecto en el SNC cuando se combinó con metildopa.

Haldol puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros simpaticomiméticos y revertir la acción antihipertensiva de los bloqueantes adrenérgicos como la guanetidina.

Haldol puede anular el efecto antiparkinsoniano de la levodopa.

Haloperidol es un inhibidor de CYP 2D6. Haldol inhibe la metabolización de antidepresivos tricíclicos, aumentando así los niveles plasmáticos de estas drogas.

Otras Formas de Interacción

En casos poco frecuentes se informaron los siguientes síntomas durante el uso concomitante de litio y haloperidol: encefalopatía, síntomas extrapiramidales, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, trastornos cerebrales, síndrome cerebral agudo y coma. La mayoría de estos síntomas fueron reversibles. Continúa sin aclararse si esto representa una entidad clínica distinta.

No obstante, se aconseja que en pacientes, que fueron tratados concomitantemente con litio y Haldol, se debe discontinuar el tratamiento de inmediato si dichos síntomas aparecieran.

Se ha informado antagonismo del efecto del anticoagulante de fenindiona.

4.6. Embarazo y lactancia

Los estudios en animales han demostrado un efecto teratogénico del haloperidol (ver Sección 5.3).

Se han observado síntomas extrapiramidales reversibles en neonatos expuestos al haloperidol *in utero* durante el último trimestre del embarazo.

Haldol mostró no producir incrementos significativos en las anomalías fetales en estudios realizados en un gran número de pacientes. Se han reportado casos aislados de defectos del nacimiento después de la exposición fetal a Haldol, principalmente en combinación con otras drogas. Haldol debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios anticipados justifican el riesgo potencial para el feto.

Haldol se excreta por la leche materna. Si el uso de Haldol se considera esencial, los beneficios de la lactancia deben considerarse con respecto a los potenciales riesgos. Se han observado síntomas extrapiramidales en lactantes de madres tratadas con Haldol

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias.

Puede ocurrir algún grado de sedación o deterioro del alerta mental, en particular con 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.

4.8. Efectos No Deseados

Datos de Ensayos Clínicos

Datos a Doble Ciego con Control de Placebo– Reacciones Adversas de la droga Informadas con una Incidencia $\geq 1\%$

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 a doble ciego con control de placebo, dos para el tratamiento de la esquizofrenia y el tercero para el tratamiento del trastorno bipolar.

Las Reacciones Adversas de la Droga (ADRs) informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALDOL en estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

Table 1. Reacciones Adversas de la droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con HALDOL en 3 Ensayos Clínicos A Doble Ciego, en Paralelo, con Control de Placebo, de HALDOL

Sistema/Clase Orgánica	HALDOL	Placebo
Reacción Adversa	(n=284)	(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 de la Droga Informadas con una Incidencia $\geq 1\%$

Dieciséis ensayos a doble ciego con comparador de activo fueron seleccionados para determinar la incidencia de las ADRs. En estos 16 estudios, 1.295 sujetos fueron tratados con 1-45 mg/día de HALDOL, en el tratamiento de la esquizofrenia.

Las ADRs informadas por el $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con HALDOL-observadas en los ensayos clínicos controlados con comparador de activo se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con HALDOL en 16 Ensayos Clínicos a Doble Ciego con Comparador Activo de HALDOL

Sistema/Clase Orgánica Reacción Adversa	HALDOL (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 oculogiras	1,24
Trastornos Vasculares	
Hipotensión ortostática	6,6
Hipotensión	1,47
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	
Disfunción eréctil	1,0
Investigaciones	
Aumento de peso	7,8

Datos con Control de Placebo y de Comparador Activo– Reacciones Adversas de la Droga Informadas con una Incidencia <1%

Los ADRs 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 3.

Tabla 3. Reacciones Adversas de la Droga Informadas por <1% de los Sujetos Tratados con HALDOL ya sea en el Ensayo Clínico con Control de Placebo o en el de Control con Comparador Activo.

Trastornos Endocrinos

Hiperprolactinemia

Trastornos Psiquiátricos

Disminución de la libido

Pérdida de la libido

Inquietud

Trastornos del Sistema Nervioso

Disfunción motora

Contracciones musculares involuntarias

Síndrome neuroléptico maligno

Nistagmus

Parkinsonismo

Sedación

Trastornos Oculares

Visión borrosa

Trastornos Cardíacos

Taquicardia

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Trismus

Tortícolis

Rigidez muscular

Espasmos musculares

Rigidez musculoesquelética

Espasmos musculares

Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamarios

Amenorrea

Malestar en las mamas

Dolor en las mamas

Galactorrea

Dismenorrea

Disfunción sexual

Trastornos menstruales

Menorragia

Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de la Administración

Trastornos de la marcha

Datos Posteriores a la Comercialización

Los eventos adversos primero identificados como ADRs durante la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol se incluyen en la Tabla 4. La revisión posterior a la comercialización se basó en la revisión de todos los casos en donde hubo un uso del grupo funcional activo haloperidol (tanto HALDOL como HALDOL DECANOAS). En esta tabla, se proporcionan las frecuencias en base a los porcentajes de informes espontáneos de acuerdo a la siguiente convención:

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco comunes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Poco frecuentes	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy poco frecuentes	$< 1/10.000$, incluyendo informes aislados

Tabla 4: Reacciones Adversas de la Droga Identificadas durante la Experiencia Posterior a la Comercialización con Haloperidol (oral, solución, o decanoato) por Categoría de Frecuencia Calculada de los Porcentajes de Informes Espontáneos

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Agranulocitosis, Pancitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia
Trastornos del Sistema Inmune	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad
Trastornos Endócrinos	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos Metabólicos y Nutricionales	
<i>Muy raros</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos Psiquiátricos	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Trastorno psicótico, Agitación, Estado de confusión, Depresión, Insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Convulsiones, Dolor de cabeza
Trastornos Cardíacos	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Torsade de pointes, Fibrilación ventricular, Taquicardia ventricular, Extrasístoles
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Broncoespasmo, Laringoespasmo, Edema laríngeo, Disnea
Trastornos Gastrointestinales	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Vómitos, Náuseas
Trastornos Hepatobiliares	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Insuficiencia Hepática Aguda, Hepatitis, Colestasis, Ictericia, Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Vasculitis leucocitoclástica, Dermatitis exfoliativa, Urticaria, Reacciones de fotosensibilidad, Rash, Prurito, Hiperhidrosis
Trastornos Renales y Urinarios	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Retención urinaria
Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamarios	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Priapismo, Ginecomastia
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Muerte Súbita, Edema facial, Edema, Hipotermia, Hipertermia
Investigaciones	
<i>Muy poco frecuentes</i>	Prolongación QT en el electrocardiograma, Disminución de peso

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Las manifestaciones son una exageración de los conocidos efectos farmacológicos y reacciones adversas. Los síntomas más relevantes son: reacciones extrapiramidales severas, hipotensión y sedación. Una reacción extrapiramidal se hace manifiesta

mediante rigidez muscular y 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 QT.

Tratamiento:

No existe un antídoto específico. El tratamiento es principalmente de respaldo, pero se aconseja un lavado gástrico o la inducción del vómito (a menos que el paciente esté aturdido, comatoso o convulsivante), seguido por la administración de carbón activado.

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 líquidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores como dopamina o noradrenalina. No debe usarse adrenalina, ya que podría causar hipotensión profunda en presencia de Haldol.

En casos de reacciones extrapiramidales severas, la medicación antiparkinsoniana (por ejemplo, mesilato de benzotropina 1 a 2 mg IM o IV) se debe administrar por vía parenteral.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Código ATC N05AD01

Haloperidol es un neuroléptico que pertenece al grupo de las butirofenonas. Haloperidol es un potente antagonista receptor central de dopamina y, por lo tanto, se lo clasifica entre los neurolépticos muy incisivos. Haloperidol no tiene actividad antihistaminérgica o anticolinérgica.

Como una consecuencia directa del efecto bloqueante central de la dopamina, haloperidol tiene una actividad incisiva sobre los delirios y las alucinaciones (probablemente debido a una interacción en los tejidos mesocorticales y límbicos) y una actividad en los ganglios basales (vías nigroestriadas). Haloperidol causa una sedación psicomotriz eficiente, lo que explica el efecto favorable sobre la manía y otros síndromes de agitación (ver "Indicaciones").

Sobre la base de su actividad límbica, haloperidol ejerce una actividad sedante neuroléptica y se ha observado que es útil como adyuvante en el tratamiento del dolor crónico.

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

Los efectos antidopaminérgicos más periféricos explican la actividad contra náuseas y vómitos (a través de la zona quimiorreceptora gatillo), la relajación de esfínteres gastrointestinales y el aumento de liberación de prolactina (a través de una inhibición de la actividad del factor de inhibición de la prolactina, PIF, al nivel de la adenohipófisis).

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, la biodisponibilidad de la droga es del 60 al 70%. Los niveles plasmáticos máximos del haloperidol ocurren dentro de las dos a seis horas de la dosificación oral, y aproximadamente veinte minutos después de la administración intramuscular.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es del 92%. El volumen de distribución en estado de equilibrio (VD_{ss}) es amplio ($7,9 \pm 2,5$ L/kg). El haloperidol cruza fácilmente la barrera hemato-encefálica.

Metabolismo

Haloperidol se metaboliza por varias vías incluyendo el sistema enzimático del citocromo P450 (en particular CYP 3A4 o CYP 2D6) y la glucuronización.

Eliminación

La vida media plasmática promedio (eliminación Terminal) es de 24 horas (rango de 12 a 38 horas) después de la administración oral y de 21 horas (rango de 13 a 36 horas) después de la administración intramuscular. Se excreta mediante heces (60%) y orina (40%). Aproximadamente el 1% del haloperidol ingerido se excreta inalterado con la orina.

Concentraciones terapéuticas

Se ha sugerido que se requiere un rango de concentración plasmática de haloperidol de 4 µg/l a un límite máximo de 20 a 25 µg/l para obtener una respuesta terapéutica.

5.3. Datos Preclínicos de Seguridad

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 significativa prolongación QTc, con dosis de alrededor de 0,3 mg/kg i.v., proporcionando niveles plasmáticos de C_{max} 3 a 7 veces más altos que las concentraciones plasmáticas humanas efectivas de 4 a 20ng/ml. Estas dosis intravenosas que prolongaron el QTc no causaron arritmias. En algunos estudios, las dosis intravenosas más altas de 1 a 5 mg/kg de haloperidol i.v. causaron prolongación de QTc y/o arritmias ventriculares con niveles plasmáticos de C_{max} 19 a 68 veces más altos que las concentraciones plasmáticas humanas efectivas.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Comprimidos de 1 mg

Lactosa, almidón de maíz, sacarosa, talco y aceite vegetal hidrogenado

Comprimidos de 5 mg

Lactosa, almidón de maíz, talco, aceite vegetal hidrogenado e indigotina

Solución oral para gotas de 2 mg/ml (1 ml = 20 gotas)

Ácido láctico, metilparabeno y agua purificada.

Solución inyectable 5 mg/ml

Ácido láctico, agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No se conocen

6.3. Vida Útil

Observar fecha de vencimiento impresa en el envase externo

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Comprimidos 1 mg

Almacenar a no más de 25° C.

Comprimidos 5 mg

Almacenar entre 15° y 30° C.

Solución oral para gotas

Almacenar entre 15° y 30° C.

Solución inyectable

Almacenar entre 15° y 30° C.

Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y Contenidos del Envase

Los comprimidos de 1 mg ó 5 mg se suministran en envases blister de PVC/Aluminio

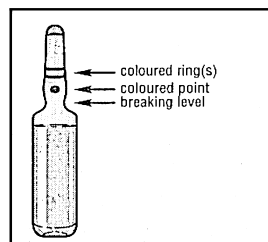
La solución oral para gotas de 2 mg/ml se suministra en un frasco de vidrio de 15 ml (0,1 mg por gota) junto con un contador de gotas.

La solución inyectable se suministra en ampollas de vidrio color ámbar Tipo I de 1 ml.

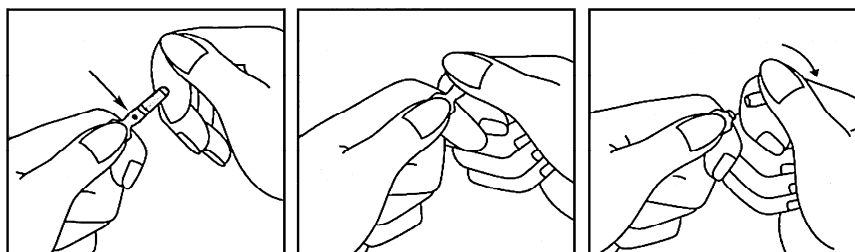
6.6. Instrucciones de uso y Manipulación

Ampollas.

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



[anillo(s) de color; punto de color; nivel de rotura]



7. FECHA DE REVISION DEL TEXTO

22 de Julio de 2008

Fecha de aprobación ISP: 15 de Octubre de 2010

