



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-71855686-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-71855686-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HALOPIDOL / HALOPERIDOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / HALOPERIDOL 1 mg, 5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 29.573.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HALOPIDOL / HALOPERIDOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / HALOPERIDOL 1 mg, 5 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-09210669-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 29.573, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-71855686-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.02 17:14:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 17:14:26 -03:00

HALOPIDOL®
HALOPERIDOL
Comprimidos 1 mg; 5 mg; 10 mg

Vía oral
Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN

HALOPIDOL® comprimidos 1 mg

Cada comprimido contiene: Haloperidol 1 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, sacarosa, talco, aceite vegetal hidrogenado.

HALOPIDOL® comprimidos 5 mg

Cada comprimido contiene: Haloperidol 5 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco, aceite vegetal hidrogenado, índigo carmín.

HALOPIDOL® comprimidos 10 mg

Cada comprimido contiene: Haloperidol 10 mg

Excipientes: Amarillo de quinolina, estearato de calcio, fosfato de calcio dibásico, almidón de maíz.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, antipsicóticos, derivados de las butirofenonas,
Código ATC: N05AD01.

INDICACIONES

Pacientes adultos de 18 años de edad o mayores

- Tratamiento de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.
- Tratamiento agudo del síndrome confusional (delirium) cuando han fracasado los tratamientos no farmacológicos.
- Tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves asociados al trastorno bipolar I.
- Tratamiento de agitación psicomotora aguda asociada con trastorno psicótico o

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

- episodios maníacos del trastorno bipolar I.
- Tratamiento de agresión persistente y síntomas psicóticos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave u demencia vascular cuando fracasaron tratamientos no farmacológicos y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás.
- Tratamiento de trastornos de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, en pacientes con deterioro grave después de haber fracasado el tratamiento con medidas educacionales, psicológicas y otros tratamientos farmacológicos.
- Tratamiento de corea de leve a moderada en la enfermedad de Huntington cuando otros medicamentos son ineficaces o no se toleran.

Pacientes pediátricos

Tratamiento de:

- Esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años de edad cuando otros tratamientos farmacológicos han fracasado o no son tolerados.
- Agresión persistente y grave en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con autismo o trastornos generalizados del desarrollo, cuando otros tratamientos han fracasado o no son tolerados.
- Trastornos de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con deterioro grave después de haber fracasado el tratamiento con medidas educacionales, psicológicas y otros tratamientos farmacológicos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Haloperidol es un antipsicótico perteneciente al grupo de las butirofenonas. Es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos centrales tipo 2 y en dosis recomendadas, posee una baja actividad antiadrenérgica alfa-1 y ninguna actividad antihistaminérgica ni anticolinérgica.

Efectos farmacodinámicos

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

La actividad sobre los ganglios basales es la causa probable de los efectos motores extrapiramidales no deseados (disonía, acatísia y parkinsonismo).

Los efectos antidopaminérgicos del haloperidol sobre las lactotropas en la glándula pituitaria anterior explican la hiperprolactinemia debido a la inhibición tónica mediada por la

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

dopamina de la secreción de prolactina.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad promedio del haloperidol después de la administración del comprimido o solución oral es del 60-70%. Las concentraciones plasmáticas máximas del haloperidol generalmente se alcanzan dentro de las 2 a 6 horas de la administración oral. Se observó una elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas. El estado estacionario se alcanza dentro de 1 semana de iniciado el tratamiento.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La vida media de eliminación terminal del haloperidol es de 24 horas en promedio (rango de medias de 15 a 37 horas) después de la administración oral. El aclaramiento aparente del haloperidol después de la administración extravascular varía de 0,9 a 1,5 l/h/kg y se reduce en metabolizadores pobres del CYP2D6. La actividad enzimática reducida del CYP2D6 puede producir un aumento en las concentraciones de haloperidol. Se estimó que la variabilidad interindividual (coeficiente de variación, %) en el aclaramiento del haloperidol es del 44% en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con esquizofrenia. Después de la administración intravenosa de haloperidol, el 21% de la dosis se eliminó en las heces y el 33% en la orina. Menos del 3% de la dosis se excretó sin cambios en la orina.

Linealidad/No linealidad

Existe una relación lineal entre la dosis de haloperidol y las concentraciones plasmáticas en

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

adultos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Se establecieron datos limitados sobre la concentración plasmática en estudios de pediatría que incluyeron 78 pacientes con varios trastornos (esquizofrenia, trastorno psicótico, síndrome de Tourette, autismo) que recibieron dosis de haloperidol por vía oral de hasta un máximo de 30 mg/día. Estos estudios incluyeron principalmente niños y adolescentes de entre 2 y 17 años de edad. Las concentraciones plasmáticas medidas en varios puntos de tiempo y después de varias duraciones de tratamiento, fueron indetectables o variaron hasta un máximo de 44,3 ng/ml. Como en los adultos, se observó una elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas. Existió una tendencia hacia una vida

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

media menos prolongada en los niños en comparación con los adultos.

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

Relación farmacocinética/farmacodinamia

Concentraciones terapéuticas

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

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

Debido a la elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética de haloperidol y la relación entre la concentración y el efecto, se recomienda ajustar la dosis individual de haloperidol según la respuesta del paciente, teniendo en cuenta los datos que sugieren un período de latencia de 5 días para alcanzar la mitad de la máxima respuesta terapéutica. Se puede considerar la medición de las concentraciones de haloperidol en sangre en casos individuales.

Efectos cardiovasculares

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

Síntomas extrapiramidales

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos

Se recomienda una dosis inicial baja que puede ajustarse posteriormente de acuerdo a la respuesta del paciente. Los pacientes siempre se deben mantener con la dosis mínima

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

efectiva (ver sección “Propiedades Farmacocinéticas”).

Las recomendaciones posológicas para las tabletas de HALOPIDOL® se presentan en la Tabla 1.

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

<p>Tratamiento de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 a 10 mg/día por vía oral, como una dosis única o en 2 dosis divididas. Los pacientes con esquizofrenia de primer episodio generalmente responden a dosis de 2 a 4 mg/día, mientras que los pacientes con esquizofrenia de múltiples episodios pueden necesitar dosis de hasta 10 mg/día.• Los ajustes de la dosis pueden hacerse cada 1 a 7 días.• Las dosis superiores a 10 mg/día no han demostrado una eficacia superior con respecto a las dosis más bajas en la mayoría de los pacientes y pueden producir un aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales. Se debe evaluar el riesgo/beneficio individual al considerar dosis superiores a 10 mg/día.• La dosis máxima es de 20 mg/día debido a que los problemas de seguridad superan los beneficios clínicos del tratamiento con dosis más elevadas.
<p>Tratamiento agudo del síndrome confusional (delirium) cuando han fracasado los tratamientos no farmacológicos</p> <ul style="list-style-type: none">• 1 a 10 mg/día por vía oral, como una dosis única o en 2 a 3 dosis divididas.• El tratamiento se debe iniciar con la menor dosis posible y se debe ajustar con aumentos a intervalos de 2 a 4 horas si continúa la agitación, hasta un máximo de 10 mg/día.
<p>Tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves asociados al trastorno bipolar I</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 a 10 mg/día por vía oral, como una dosis única o en 2 dosis divididas.• Los ajustes de la dosis pueden hacerse cada 1 a 3 días.• Las dosis superiores a 10 mg/día no han demostrado una eficacia superior con respecto a las dosis más bajas en la mayoría de los pacientes y pueden producir un aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales. Se debe evaluar el riesgo/beneficio individual al considerar dosis superiores a 10 mg/día.• La dosis máxima es de 15 mg/día debido a que los problemas de seguridad superan los beneficios clínicos del tratamiento con dosis más elevadas.• El uso continuo de HALOPIDOL® debe evaluarse en la fase temprana del tratamiento (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).
<p>Tratamiento de agitación psicomotora aguda asociada con trastorno psicótico o episodios maníacos del trastorno bipolar I</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 a 10 mg por vía oral, repetidos después de 12 horas si fuera necesario hasta un máximo de 20 mg/día.• El uso continuo de HALOPIDOL® debe evaluarse en la fase temprana del tratamiento (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).• Cuando se cambia de haloperidol inyectable intramuscular, HALOPIDOL® por vía oral

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

debe iniciarse con una tasa de conversión de dosis 1:1 seguido por un ajuste de dosis de acuerdo a la respuesta clínica.

Tratamiento de agresión persistente y síntomas psicóticos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave u demencia vascular cuando fracasaron tratamientos no farmacológicos y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás

- 0,5 a 5 mg/día por vía oral, como una dosis única o en 2 dosis divididas.
- Los ajustes de la dosis pueden hacerse cada 1 a 3 días.
- La necesidad de un tratamiento continuo se debe reevaluar cada 6 semanas.

Tratamiento de trastornos de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, en pacientes con deterioro grave después de haber fracasado el tratamiento con medidas educacionales, psicológicas y otros tratamientos farmacológicos

- 0,5 a 5 mg/día por vía oral, como una dosis única o en 2 dosis divididas.
- Los ajustes de la dosis pueden hacerse cada 1 a 7 días.
- La necesidad de un tratamiento continuo se debe reevaluar cada 6 a 12 meses.

Tratamiento de corea de leve a moderada en la enfermedad de Huntington cuando otros medicamentos son ineficaces o no se toleran

- 2 a 10 mg/día por vía oral, como una dosis única o en 2 dosis divididas.
- Los ajustes de la dosis pueden hacerse cada 1 a 3 días.

Las líneas divisorias de los comprimidos son solo para facilitar la rotura y así facilitar la deglución, no para dividir en dosis iguales.

La solución oral HALOPIDOL® se debe usar para dosis únicas inferiores a 1 mg que no pueden alcanzarse con los comprimidos HALOPIDOL®.

Solución oral de 2 mg/ml

La solución oral HALOPIDOL® 2 mg/ml en un frasco gotero está destinado para usarse como dosis únicas de hasta 2 mg de haloperidol (equivalente a 20 gotas).

El número de gotas requerida para alcanzar una dosis única dada usando solución oral HALOPIDOL® 2 mg/ml se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2: Tabla de conversión para solución oral HALOPIDOL® 2 mg/ml

mg de haloperidol	Número de gotas de HALOPIDOL® (frasco gotero)
0,1 mg	1 gota
0,2 mg	2 gotas
0,3 mg	3 gotas
0,4 mg	4 gotas
0,5 mg	5 gotas

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

1 mg	10 gotas
2 mg	20 gotas
5 mg*	-
10 mg*	-
15 mg*	-
20 mg*	-

* No se pueden lograr dosis únicas de más de 2 mg con la solución oral HALOPIDOL® en un frasco gotero, por lo que puede ser necesario considerar múltiples alícuotas de hasta 2 mg para lograr la dosis deseada, o cambiar a formulaciones alternativas de HALOPIDOL.

Interrupción del tratamiento

Se recomienda una interrupción gradual del tratamiento con haloperidol (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Dosis omitida

Si los pacientes omiten una dosis, se recomienda que tomen la próxima dosis en la forma habitual y no tomen una dosis doble.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con haloperidol oral en el tratamiento de trastornos de tic, incluyendo el síndrome de Tourette, no incluyeron a los pacientes de 65 años de edad y mayores.

Se recomiendan las siguientes dosis iniciales de haloperidol en pacientes de edad avanzada:

- Tratamiento de agresión persistente y síntomas psicóticos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave u demencia vascular cuando fracasaron tratamientos no farmacológicos y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás: 0,5 mg/día.
- Las otras indicaciones: la mitad de la dosis más baja para adultos.

La dosis de haloperidol puede ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente. Se recomienda un aumento cuidadoso y gradual de la dosis en pacientes de edad avanzada.

La dosis máxima en pacientes de edad avanzada es de 5 mg/día.

Se deberán considerar dosis superiores a 5 mg/día únicamente en pacientes que han tolerado dosis más elevadas y después de la reevaluación del perfil individual de beneficio-riesgo del paciente.

Insuficiencia renal

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

“Propiedades Farmacocinéticas”).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Las recomendaciones posológicas para la solución oral de HALOPIDOL® se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones posológicas de haloperidol para la población pediátrica

Tratamiento de esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años de edad cuando otros tratamientos farmacológicos han fracasado o no son tolerados

- La dosis recomendada es de 0,5 a 3 mg/día, administrada por vía oral, preferentemente en dosis divididas (2 a 3 veces por día).
- Se recomienda evaluar el perfil individual de beneficio-riesgo al considerar dosis superiores de 3 mg/día.
- La dosis máxima recomendada es de 5 mg/día.
- La duración del tratamiento se debe evaluar individualmente.

Tratamiento de agresión persistente y grave en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad con autismo o trastornos generalizados del desarrollo, cuando otros tratamientos han fracasado o no son tolerados

- Las dosis recomendadas son de 0,5 a 3 mg/día en niños de 6 a 11 años de edad y de 0,5 a 5 mg/día en adolescentes de 12 a 17 años de edad, administradas por vía oral, preferentemente en dosis divididas (2 a 3 veces por día).
- La necesidad de un tratamiento continuo se debe reevaluar cada 6 semanas.

Tratamiento de trastornos de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad con deterioro grave después de haber fracasado el tratamiento con medidas educacionales, psicológicas y otros tratamientos farmacológicos

- Las dosis recomendadas son de 0,5 a 3 mg/día en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, administradas por vía oral, preferentemente en dosis divididas (2 a 3 veces por día).
- La necesidad de un tratamiento continuo se debe reevaluar cada 6 a 12 meses.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la solución oral HALOPIDOL® en niños con edades inferiores a las definidas en las indicaciones. No se encuentran disponibles datos para niños menores a 3 años.

Forma de administración

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

La solución oral HALOPIDOL® es para usar por vía oral. Puede mezclarse con agua para facilitar la administración de la dosis pero no puede mezclarse con cualquier otro líquido. La solución diluida se debe tomar inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Aumento de la mortalidad en personas de edad avanzada con demencia

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

Efectos cardiovasculares

Se ha informado casos de prolongación del QT y/o arritmias ventriculares, además de muerte súbita, con haloperidol (ver secciones “Contraindicaciones” y “Reacciones Adversas”). El riesgo de estos eventos parece aumentar con dosis elevadas, concentraciones plasmáticas elevadas, en pacientes predispuestos o con el uso parenteral, especialmente con la administración intravenosa.

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

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

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

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

Eventos cerebrovasculares

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

Síndrome neuroléptico maligno

El haloperidol se ha relacionado con el síndrome neuroléptico maligno, una rara respuesta idiosincrásica caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y aumento de los niveles séricos de creatinina

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

fosfoquinasa. La hipertermia constituye a menudo el signo inicial de este síndrome. Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se establecerá una terapia de apoyo adecuada y una estrecha vigilancia.

Discinesia tardía

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

Síntomas extrapiramidales

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

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

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

Crisis convulsivas/convulsiones

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

Problemas hepatobiliares

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

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

Problemas del sistema endócrino

La tiroxina puede favorecer la toxicidad del haloperidol. El tratamiento antipsicótico en pacientes con hipertiroidismo debe emplearse con mucho cuidado y deberá ir siempre acompañado de un tratamiento para lograr un estado eutiroideo.

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

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

Tromboembolia venosa

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

Respuesta e interrupción del tratamiento

En la esquizofrenia, la respuesta al tratamiento con antipsicóticos puede demorarse.

Si se suspenden los antipsicóticos, la recurrencia de los síntomas relacionados con la afección subyacente puede no ser aparente por varias semanas o meses.

Se ha informado muy raramente casos de síntomas agudos de abstinencia (incluso náuseas, vómitos e insomnio) después de la suspensión abrupta de dosis elevadas de antipsicóticos. Se aconseja una suspensión gradual como medida de precaución.

Pacientes con depresión

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

Cambio de manía a depresión

Existe un riesgo en el tratamiento de episodios maníacos de trastorno bipolar para pacientes que cambian de manía a depresión. Controlar a los pacientes por el cambio a un episodio depresivo con los riesgos que acompañan ya que el comportamiento suicida es importante para intervenir cuando se produce el cambio.

Metabolizadores pobres del CYP2D6

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

Población pediátrica

Los datos disponibles de seguridad en la población pediátrica indican un riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales, incluso discinesia tardía y sedación. Se dispone de limitados datos de seguridad a largo plazo.

Excipientes de HALOPIDOL®

Comprimidos 1 mg

HALOPIDOL® comprimidos 1 mg contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Comprimidos 5 mg

HALOPIDOL® comprimidos 5 mg contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

HALOPIDOL® comprimidos 5 mg contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio cada 4 comprimidos (equivalente a la dosis diaria máxima de HALOPIDOL®), esto es decir que es esencialmente “libre de sodio”.

Solución oral

HALOPIDOL® solución oral para gotas contiene metilparahidroxibenzoato, el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Efectos cardiovasculares

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

- Antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, disopiramida, quinidina).
- Antiarrítmicos clase III (por ejemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
- Ciertos antidepresivos (por ejemplo, citalopram, escitalopram).
- Ciertos antibióticos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino, telitromicina).
- Otros antipsicóticos (por ejemplo, derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona).
- Ciertos antifúngicos (por ejemplo, pentamidina).
- Ciertos antipalúdicos (por ejemplo, halofantrina).
- Ciertos medicamentos gastrointestinales (por ejemplo, dolasetrón).
- Ciertos medicamentos utilizados para el cáncer (por ejemplo, toremifeno, vandetanib).
- Otros medicamentos (por ejemplo, bepridil, metadona). Esta lista no es exhaustiva.
- Se recomienda precaución cuando HALOPIDOL® se utiliza en combinación con medicamentos que alteran el equilibrio de electrolitos (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del haloperidol

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

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

Esta lista no es exhaustiva.

El aumento de las concentraciones plasmáticas del haloperidol pueden provocar un aumento del riesgo de eventos adversos, incluso prolongación del QTc (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”). Se han observado aumentos del QTc al administrar

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

haloperidol con una combinación de los inhibidores metabólicos ketoconazol (400 mg/día) y paroxetina (20 mg/día).

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

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del haloperidol

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

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

Esta lista no es exhaustiva.

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

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

Efecto del haloperidol sobre otros medicamentos

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

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

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

Otras formas de interacción

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

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

El haloperidol eleva el nivel de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH del hipotálamo provocando una reducida secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

puede inhibir la función reproductiva al deteriorar la esteroidogénesis gonadal en pacientes mujeres y hombres (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de haloperidol se evaluó en 284 pacientes tratados con haloperidol que participaron en 3 estudios clínicos controlados con placebo y en 1295 pacientes tratados con haloperidol que participaron en 16 estudios clínicos doble ciego controlados con comparador activo.

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

En base a los datos de seguridad agrupados de estos estudios clínicos, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron: trastorno extrapiramidal (34%), insomnio (19%), agitación (15%), hipercinesia (13%), cefalea (12%), trastorno psicótico (9%), depresión (8%), aumento de peso (8%), temblor (8%), hipertonia (7%), hipotensión ortostática (7%), distonía (6%) y somnolencia (5%).

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

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas de la siguiente manera:

- Informadas en estudios clínicos con haloperidol.
- Informadas en estudios clínicos con haloperidol decanoato y con relación a la fracción activa.
- A partir de la experiencia posterior a la comercialización con haloperidol y haloperidol decanoato.

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

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100 a <1/10
Poco frecuente	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥1/10000 a <1/1000
Muy raro	≥1/10000
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

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

Tabla 4: Reacciones adversas

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa				
	Frecuencia				
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia		Pancitopenia Agranulocitosis Trombocitopenia Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad		Reacción anafiláctica

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

Trastornos endocrinos				Hiperprolactinemia	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Agitación Insomnio	Trastorno psicótico Depresión	Estado confusional Pérdida de libido Libido disminuida Inquietud		
Trastornos del sistema nervioso	Trastorno extrapiramidal Hipercinesia Cefalea	Discinesia tardía Acatisia Bradicinesia Discinesia Distonía Hipocinesia Hipertonía Mareos Somnolencia Temblor	Convulsión Parkinsonismo Sedación Contracciones musculares involuntarias	Síndrome neuroléptico maligno Disfunción motora Nistagmo	Acinesia Rigidez en rueda dentada Hipomimia
Trastornos oculares		Crisis oculógira Alteraciones visuales	Visión borrosa		
Trastornos cardiacos			Taquicardia		Fibrilación ventricular Torsade de Pointes Taquicardia ventricular Extrasístoles
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipotensión ortostática			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea	Broncoespasmo	Edema laríngeo Laringoespasmo
Trastornos gastrointestinales		Vómitos Náuseas Constipación Boca seca Hipersecreción salival			
Trastornos hepato biliares		Prueba de función hepática anormal	Hepatitis Ictericia		Insuficiencia hepática aguda Colestasis
Trastornos de la		Erupción	Reacción de		Angioedema

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

piel y del tejido subcutáneo		cutánea	fotosensibilidad Urticaria Prurito Hiperhidrosis		Dermatitis exfoliativa Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Tortícolis Rigidez muscular Espasmos musculares Rigidez musculoesquelética	Trismo Fasciculaciones musculares	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria			
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Síndrome de abstinencia neonatal (ver la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia").
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Amenorrea Galactorrea Dismenorrea Dolor de mama Molestias en la mama	Menorragia Trastorno menstrual Disfunción sexual	Priapismo Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Hipertermia Edema Alteración de la marcha		Muerte súbita Edema facial Hipotermia
Exploraciones complementarias		Aumento de peso Disminución de peso		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	

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

Efectos de clase de los antipsicóticos

Se ha informado paro cardíaco con antipsicóticos.

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

Notificación de presuntas reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento con posterioridad

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

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

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

Tratamiento

No existe ningún antídoto específico. El tratamiento es de apoyo. No se ha establecido la eficacia del carbón activado. No se recomienda diálisis en el tratamiento de sobredosis ya que solamente elimina muy pequeñas cantidades de haloperidol (ver sección “Propiedades Farmacocinéticas”).

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

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

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

En los casos de reacciones extrapiramidales graves, se recomienda la administración parenteral de un medicamento antiparkinsoniano.

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

Specialist: CPB

MAF revision: LGS

QC: PR

HA approval date:

AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es

Producto: HALOPIDOL®
Nro de registro: 29.573



Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

HALOPIDOL® comprimidos 1 mg

HALOPIDOL® se presenta en blíster de PVC/aluminio, en envases conteniendo 20, 100 y 500 comprimidos (este último para uso exclusivo de hospitales).

HALOPIDOL® comprimidos 5 mg y 10 mg

HALOPIDOL® se presenta en blíster de PVC/aluminio, en envases conteniendo 20, 60 y 500 comprimidos (este último para uso exclusivo de hospitales).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Janssen Pharmaceutica N.V. Beerse, Bélgica; y/o Lusomedicamenta Sociedade Tecnica Farmaceutica S.A., Portugal; y/o Janssen Cilag Farmaceutica Ltda., Brasil.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 29.573
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:


Specialist: CPB
GIORLANDO Veronica Dana
CUIL 27345065879
HA approval date:

MAF revision: LGS
QC: PR
AR_HALO_TAB_PI_EUPI Oct-20_V2.1_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-71855686 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.26 06:54:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.26 06:54:08 -03:00