



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6315-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 18 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000958-16-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000958-16-4 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. BÉLGICA, representada en la Argentina por la firma, JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.R.L., solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición N° DI-2018-2598-APN-ANMAT#MS, por el cual se autoriza el prospecto para la especialidad medicinal denominada HALOPIDOL / HALOPERIDOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL, HALOPERIDOL 2 mg / ml, Certificado N° 29.572.

Que el error detectado recae en el prospecto autorizado.

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Rectifícase el error material detectado en la Disposición DI-2018-2598-APN-ANMAT#MS para la especialidad aprobada denominada HALOPIDOL / HALOPERIDOL, forma

farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL, HALOPERIDOL 2 mg / ml, autorizada mediante el Certificado N° 29.572.

ARTÍCULO 2°. - Autorízase el prospecto obrante en el documento GEDO IF-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el certificado N° 29.572 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-000958-16-4

mb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.18 09:44:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE PROSPECTO

HALOPIDOL* HALOPERIDOL Solución oral

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

Industria Belga

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución oral:

Haloperidol2 mg/ml (1ml = 20 gotas)

Excipientes: Ácido láctico, metil parahidroxibenzoato, agua purificada

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 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

GRAN PUEBLO, 13 DE ABRIL DE 2018
MAT NAC N° 13.159

2018-20630717-APN-DERM#ANMAT

MAT NAC N° 13.159

Página 1 de 18

página 1 de 18



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, acatisia y parkinsonismo).

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

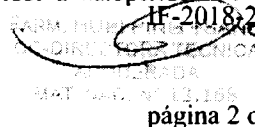
La biodisponibilidad promedio del haloperidol después de la administración del comprimido o solución oral es del 60-70%. Las concentraciones plasmáticas máximas del haloperidol generalmente se alcanzan dentro de las 2 a 6 horas de la administración oral. Se observó una elevada variabilidad interindividual 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



IF-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT

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 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").

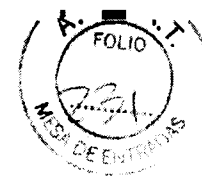
Insuficiencia renal

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 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 efectiva (ver sección "Propiedades Farmacocinéticas").



Las recomendaciones posológicas para la solución oral 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 debe iniciarse con una tasa de conversión de dosis 1:1 seguido por un ajuste de dosis de acuerdo a la respuesta clínica. |
| <p>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</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. |
| <p>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</p> |

FARM. IN. CO. OR. 2018-20630717-APN-DERM#ANMAT



- 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.

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).

La solución oral HALOPIDOL[®] 2 mg/ml en un frasco con una jeringa para vía oral está destinado para usarse como dosis únicas de 0,5 mg de haloperidol (equivalente a 0.25 ml y superiores).

El número de gotas o cantidad (ml) 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) | ml de HALOPIDOL [®] (frasco con jeringa oral) |
|-------------------|---|--|
| 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 | 0,25 ml |
| 1 mg | 10 gotas | 0,5 ml |
| 2 mg | 20 gotas | 1 ml |
| 5 mg | - | 2,5 ml |
| 10 mg | - | 5 ml |
| 15 mg | - | 7,5 ml |
| 20 mg | - | 10 ml |

Ninguna presentación de la solución oral HALOPIDOL[®] 2 mg/ml permite medir el rango completo de dosis únicas recomendadas. Esto se debe considerar al decidir el envase a prescribir.

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.

FARM. INDUSTRIAL S.A.
CORRE - IF-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT
APROBADA
MAT. NAC. Nº 13.168



Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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 "Propiedades Farmacocinéticas").

Insuficiencia hepática

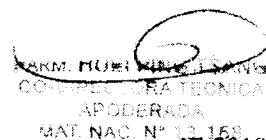
No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de haloperidol. Dado que haloperidol se metaboliza extensamente en el hígado, se recomienda reducir la dosis inicial a la mitad y ajustar la dosis con aumentos menores y a intervalos más prolongados que en pacientes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

Población pediátrica

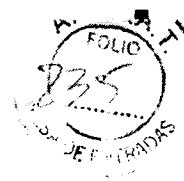
Las recomendaciones posológicas para la solución oral de HALOPIDOL[®] se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Recomendaciones posológicas de haloperidol para la población pediátrica

| |
|---|
| <p>Tratamiento de esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años de edad cuando otros tratamientos farmacológicos han fracasado o no son tolerados</p> <ul style="list-style-type: none">• La dosis recomendada es de 0,5 a 3 mg/día, administrada por vía oral 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. |
|---|



IF-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT



- 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 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 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.

Método de administración

La solución oral HALOPIDOL® son 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.
- Hipocalemia 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

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR: IE-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT
MAT. HUEI PING TSANG



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.

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 predisuestos 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 fosfoquinasa. La hipertermia constituye a menudo el signo inicial de este síndrome. Se deberá suspender

IF-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT

FARM. LUIE-LING TSANG

ON. 01/01/2018

MAT. 01/01/2018

MAT. 01/01/2018

Página 9 de 18

página 9 de 18



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 enmascararse 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 oculógica. 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

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 antiurética 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”).

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.



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:

- 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, duloxetine, 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 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.

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

IP-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT

Página 13 de 18

página 13 de 18



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

Efectos 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

IF-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT



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.

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%), hipertensión (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.

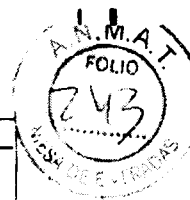
Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en (o se estiman a partir de) ensayos clínicos o estudios epidemiológicos con haloperidol y se clasifican usando la siguiente convención:

| | |
|-----------------|--|
| Muy frecuente: | $\geq 1/10$ |
| Frecuente: | $\geq 1/100$ a $< 1/10$ |
| Poco frecuente: | $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ |
| Raro: | $\geq 1/10000$ a $< 1/1.000$ |
| Muy raro: | $\geq 1/10000$ |
| 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 |
| Trastornos endocrinos | | | | Hiperprolactinemia | Secreción inadecuada de hormona antidiurética |
| Trastornos del metabolismo y de | | | | | Hipoglucemia |



| | | | | | |
|---|---|--|---|--|---|
| la nutrición | | | | | |
| 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 hepatobiliares | | Prueba de función hepática anormal | Hepatitis Ictericia | | Insuficiencia hepática aguda Colestasis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción cutánea | Reacción de fotosensibilidad Urticaria Prurito Hiperhidrosis | | Angioedema Dermatitis exfoliativa Vasculitis leucocitoclástica |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Torticolis 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 | | Disfunción | Amenorrea | Menorragia | Priapismo |



| | | | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| aparato reproductor y de la mama | | eréctil | Galactorrea Dismenorrea Dolor de mama Molestias en la mama | Trastorno menstrual Disfunción sexual | 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 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.

SEMA HUEHUENETZINGO
IF-2018-20630717-APN-DERMATOLÓGICA
APODERADA
MAY. NAC. N.º 12,168



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.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

PRESENTACIÓN

HALOPIDOL* Solución oral: Frasco gotero conteniendo 15, 20, 30, 50 y 100 ml. Cada ml de solución = 20 gotas = 2 mg de Haloperidol (0.1 mg por gota)

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Elaborado en JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Beerse, Bélgica.

Importado por:

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmaceutica-Bioquímica

Certificado N° 29.572

Fecha de última revisión:

FARM. RUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ANMAT
IF-2018-20630717-APN-DERM-ANMAT
PAT. NAC. N° 13.168

Página 18 de 18

página 18 de 18



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20630717-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

Referencia: 958-16-4 PROSPECTO HALOPIDOL 29572

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.04 09:47:00 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.04 09:47:00 -03'00'