HALDOL® Decanoato 50 (haloperidol)
HALDOL® Decanoato 100 (haloperidol)
Solo para inyección intramuscular (IM)

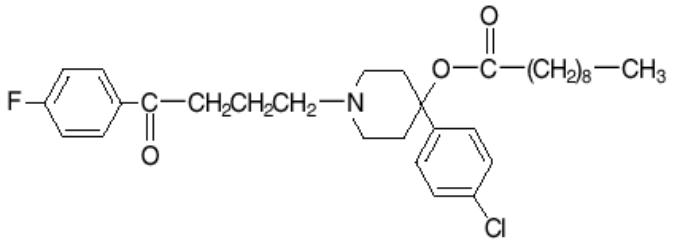
ADVERTENCIA

Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que recibían fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1.6 y 1.7 veces mayor en comparación con el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, el índice de muertes en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor del 4.5 %, en comparación con un índice de alrededor del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el alcance según el cual los hallazgos de mayor mortalidad en estudios observacionales se puede atribuir a los fármacos antipsicóticos en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes. HALDOL decanoato no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (consulte ADVERTENCIAS).

DESCRIPCIÓN

El decanoato de haloperidol es el éster de decanoato de la butirofenona, HALDOL (haloperidol). Tiene un efecto de duración notablemente prolongada. Está disponible en aceite de sésamo en forma estéril para inyección intramuscular (IM). La fórmula estructural del decanoato de haloperidol, 4-(4-clorofenil)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-4 decanoato de piperidinilo, es:



El decanoato de haloperidol es casi insoluble en agua (0.01 mg/ml), pero es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

Cada ml de HALDOL decanoato 50 para inyección IM contiene 50 mg de haloperidol (presente como decanoato de haloperidol 70.52 mg) en un vehículo de aceite de sésamo, con alcohol bencílico al 1.2 % (p/v) como conservante.

Cada ml de HALDOL decanoato 100 para inyección IM contiene 100 mg de haloperidol (presente como decanoato de haloperidol 141.04 mg) en un vehículo de aceite de sésamo, con alcohol bencílico al 1.2 % (p/v) como conservante.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

HALDOL decanoato 50 y HALDOL decanoato 100 son las formas de acción prolongada de HALDOL (haloperidol), un antipsicótico. El mecanismo de acción del haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia no está claro. Sin embargo, su eficacia podría estar mediada por su actividad como antagonista de los receptores centrales de dopamina tipo 2. El haloperidol también se une a los receptores adrenérgicos alfa-1, pero con menor afinidad, y muestra una unión mínima a los receptores muscarínicos colinérgicos e histaminérgicos (H_1).

La administración de decanoato de haloperidol en aceite de sésamo produce una liberación lenta y sostenida de haloperidol. Las concentraciones plasmáticas de haloperidol aumentan gradualmente, alcanzan un pico aproximadamente 6 días después de la inyección y disminuyen posteriormente, con una vida media aparente de aproximadamente 3 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 2 a 4 meses en pacientes que reciben inyecciones mensuales. La relación entre la dosis de decanoato de haloperidol y la concentración plasmática de haloperidol es aproximadamente lineal para dosis inferiores a 450 mg. Sin embargo, cabe señalar que la farmacocinética del decanoato de haloperidol después de las inyecciones intramusculares puede ser bastante variable entre sujetos.

INDICACIONES Y USO

HALDOL decanoato 50 y HALDOL decanoato 100 están indicados para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia que requieren terapia antipsicótica parenteral prolongada.

CONTRAINDICACIONES

Dado que las acciones farmacológicas y clínicas de HALDOL decanoato 50 y HALDOL decanoato 100 se atribuyen a HALDOL (haloperidol) como el medicamento activo, las Contraindicaciones, Advertencias e información adicional son las de HALDOL, modificadas solo para reflejar la acción prolongada.

HALDOL está contraindicado en pacientes con:

- Depresión tóxica grave del sistema nervioso central o estados comatosos por cualquier causa.

- Hipersensibilidad a este medicamento: las reacciones de hipersensibilidad han incluido reacción anafiláctica y angioedema (consulte ADVERTENCIAS, Reacciones de hipersensibilidad y REACCIONES ADVERSAS).
- Enfermedad de Parkinson (consulte ADVERTENCIAS, Reacciones adversas neurológicas en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy).
- Demencia con cuerpos de Lewy (consulte ADVERTENCIAS, Reacciones adversas neurológicas en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy).

ADVERTENCIAS

Aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que reciben tratamiento con medicamentos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. HALDOL decanoato no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (consulte RECUADRO DE ADVERTENCIAS).

Efectos cardiovasculares

Se han notificado casos de muerte súbita, prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes en pacientes que recibieron haloperidol (consulte REACCIONES ADVERSAS). Las dosis más altas que las recomendadas de cualquier formulación y la administración intravenosa de haloperidol parecen estar asociadas con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes. Además, un intervalo QTc que supera los 500 mseg se asocia con un mayor riesgo de Torsades de Pointes. Aunque se han notificado casos incluso en ausencia de factores predisponentes, se recomienda tener especial precaución al tratar a pacientes con otras afecciones que prolongan el intervalo QTc [incluido el desequilibrio de electrolitos (particularmente la hipopotasemia y la hipomagnesemia), medicamentos que prolongan el intervalo QTc, anomalías cardíacas subyacentes, hipotiroidismo y síndrome de QT largo familiar]. EL HALDOL **DECANOATO** NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRAVENOSA.

También se han informado casos de taquicardia e hipotensión (incluida la hipotensión ortostática) en pacientes ocasionales (consulte REACCIONES ADVERSAS).

Reacciones adversas cerebrovasculares

En ensayos controlados en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia que recibieron tratamiento con algunos antipsicóticos, se ha observado un aumento (en comparación con el placebo) en el riesgo de sufrir reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio), incluidas fatalidades. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir un mayor riesgo para HALDOL decanoato, otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. HALDOL decanoato debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares.

Discinesia tardía

Un síndrome que consiste en movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos (consulte REACCIONES ADVERSAS). Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los adultos mayores, especialmente en mujeres de edad avanzada, es imposible basarse en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. No se sabe si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de causar discinesia tardía.

Se cree que tanto el riesgo de desarrollar discinesia tardía como la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentarán a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente cortos con dosis bajas.

La discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. No obstante, el tratamiento antipsicótico en sí puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y con ello posiblemente puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre la evolución a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se deben recetar medicamentos antipsicóticos de modo que sean más propensos a minimizar la incidencia de discinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debería reservarse generalmente para pacientes que sufren de una enfermedad crónica que 1) se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos, y 2) para quienes **no** existen, o no son adecuados, tratamientos alternativos igualmente eficaces pero potencialmente menos dañinos. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más baja y la menor duración de tratamiento con las que se obtenga una respuesta clínica satisfactoria. Se debe revaluar periódicamente la necesidad de aplicar un tratamiento continuado.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con antipsicóticos, debe considerarse la suspensión del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Síndrome neuroléptico maligno (NMS)

Un complejo de síntomas potencialmente mortal conocido como síndrome neuroléptico maligno (NMS) se ha reportado en relación con medicamentos antipsicóticos (consulte REACCIONES ADVERSAS). Las manifestaciones clínicas del NMS son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental (incluidos signos catatónicos) y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmias cardíacas). Otros signos pueden incluir creatina fosfoquinasa alta, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación para el diagnóstico de los pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica grave (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales sin tratar o tratados inadecuadamente. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre por medicamentos y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El tratamiento del NMS debería incluir 1) suspensión inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para el tratamiento actual; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico, y 3) tratamiento de problemas médicos serios concomitantes para los cuales se encuentran disponibles tratamientos específicos. No existe un acuerdo general sobre los regímenes farmacológicos específicos para el NMS no complicado.

Si un paciente requiere un tratamiento con un medicamento antipsicótico después de recuperarse del NMS, se debe considerar cuidadosamente la posible reintroducción a la terapia con medicamentos. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente, ya que se han reportado recurrencias de NMS.

También se han informado casos de hiperpirexia y golpe de calor no asociados con el complejo de síntomas descritos anteriormente con HALDOL.

Reacciones adversas neurológicas en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy

Se informó de que los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy tienen mayor sensibilidad a los medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones de esta mayor sensibilidad con el tratamiento con haloperidol incluyen síntomas extrapiramidales graves, confusión, sedación y caídas. Además, el haloperidol puede

alterar los efectos contra el Parkinson de la levodopa y otros agonistas de la dopamina. HALDOL decanoato está contraindicado en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (consulte CONTRAINDICACIONES).

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización de reacciones de hipersensibilidad con haloperidol. Estos incluyen reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad, erupción, urticaria, edema facial, edema laríngeo, broncoespasmo y laringoespasmo (consulte REACCIONES ADVERSAS). HALDOL decanoato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento (consulte CONTRAINDICACIONES).

Caídas

Se han informado casos de inestabilidad motora, somnolencia e hipotensión ortostática con el uso de antipsicóticos, incluido HALDOL decanoato. Esto puede provocar caídas y, como consecuencia, fracturas u otras lesiones relacionadas con caídas. En pacientes, en particular los adultos mayores, con enfermedades, afecciones o que toman medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, evalúe el riesgo de caídas al inicio del tratamiento antipsicótico y de forma periódica durante el tratamiento.

Uso combinado de HALDOL y litio

Un síndrome encefalopático (caracterizado por debilidad, letargo, fiebre, temblor y confusión, síntomas extrapiramidales, leucocitosis, enzimas séricas elevadas, BUN y azúcar en sangre en ayunas) seguido de daño cerebral irreversible ha ocurrido en unos pocos pacientes tratados con litio más HALDOL. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la administración concomitante de litio y HALDOL; sin embargo, los pacientes que reciben tal terapia combinada deben ser monitoreados de cerca para detectar evidencia temprana de toxicidad neurológica y el tratamiento debe descontinuarse de inmediato si aparecen tales signos.

Información general

Varios casos de bronconeumonía, algunos mortales, han seguido al uso de medicamentos antipsicóticos, incluido HALDOL (haloperidol). Se ha postulado que el letargo y la disminución de la sensación de sed debido a la inhibición central pueden provocar deshidratación, hemoconcentración y reducción de la ventilación pulmonar. Por lo tanto, si aparecen estos signos y síntomas, especialmente en los adultos mayores, el médico debe instituir una terapia de recuperación de inmediato.

Aunque no se informaron con HALDOL, se han informado casos de disminución del colesterol sérico o cambios cutáneos y oculares en pacientes que recibieron fármacos químicamente relacionados.

PRECAUCIONES

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de clase: en los estudios clínicos y/o en la experiencia posterior a la comercialización, se refirieron eventos de leucopenia/neutropenia en forma temporal relacionados con agentes antipsicóticos, entre ellos HALDOL decanoato. Además, se reportaron casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) bajo preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con antecedentes de niveles de glóbulos blancos significativamente bajos a nivel clínico o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben someterse a un monitoreo frecuente de hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) durante los primeros meses de tratamiento, y se debe considerar la discontinuación de HALDOL decanoato ante el primer signo de una disminución significativa a nivel clínico en glóbulos blancos si no hay otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser controlados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben recibir tratamiento inmediatamente si se presentan tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1,000/mm^3) deben interrumpir el tratamiento con HALDOL decanoato y hacerse controles de glóbulos blancos hasta recuperarse.

Otras

El HALDOL decanoato 50 y el HALDOL decanoato 100 deben administrarse con precaución a los pacientes:

- con trastornos cardiovasculares graves, debido a la posibilidad de hipotensión transitoria o precipitación del dolor anginoso. Si se produce hipotensión y se requiere un vasopresor, no se debe utilizar epinefrina ya que HALDOL (haloperidol) puede bloquear su actividad vasopresora y puede producirse una disminución paradójica adicional de la presión arterial. En su lugar, deben usarse metaraminol, fenilefrina o norepinefrina.
- que reciben medicamentos anticonvulsivos, con antecedentes de convulsiones o con anomalías en el EEG, porque HALDOL puede reducir el umbral convulsivo. Si está indicado, debe mantenerse de manera concomitante un tratamiento anticonvulsivo adecuado.

- con alergias conocidas o con antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos.
- que reciben anticoagulantes, ya que se produjo un caso aislado de interferencia con los efectos de un anticoagulante (fenindiona).

El haloperidol puede alterar los efectos contra el Parkinson de la levodopa y otros agonistas de la dopamina. Si se requiere medicamento concomitante contra el Parkinson, es posible que deba continuarse después de suspender HALDOL decanoato 50 o HALDOL decanoato 100 debido a la acción prolongada del decanoato de haloperidol. Si ambos medicamentos se suspenden simultáneamente, pueden aparecer síntomas extrapiramidales. El médico debe tener en cuenta el posible aumento de la presión intraocular cuando se administran medicamentos anticolinérgicos, incluidos los agentes contra el Parkinson, de forma concomitante con HALDOL decanoato.

Cuando se usa HALDOL decanoato para controlar la manía en los trastornos cíclicos, puede haber un rápido cambio de humor hacia la depresión.

Puede ocurrir neurotoxicidad severa (rigidez, incapacidad para caminar o hablar) en pacientes con tirotoxicosis que también están recibiendo medicamentos antipsicóticos, incluido HALDOL.

Información para pacientes

El decanoato de haloperidol puede dañar las habilidades mentales o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado. Se debe advertir al paciente ambulatorio en consecuencia.

Debe evitarse el consumo de alcohol con este medicamento debido a los posibles efectos aditivos y la hipotensión.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones entre medicamentos pueden ser farmacodinámicas (efectos farmacológicos combinados) o farmacocinéticas (alteración de los niveles plasmáticos). Los riesgos de usar haloperidol en combinación con otros medicamentos se han evaluado como se describe a continuación.

Interacciones farmacodinámicas

Dado que se ha observado una prolongación del intervalo QTc durante el tratamiento con HALDOL, se recomienda tener precaución al prescribirlo a un paciente con afecciones de prolongación del intervalo QT o a pacientes que reciben medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (consulte ADVERTENCIAS, Efectos cardiovasculares). Los ejemplos incluyen (pero no se limitan a): antiarrítmicos de clase 1A (p. ej., procainamida, quinidina, disopiramida); antiarrítmicos de clase 3 (p. ej., amiodarona, sotalol); y otros medicamentos como citalopram, eritromicina, levofloxacina, metadona y ziprasidona.

Se recomienda tener precaución cuando se usa HALDOL decanoato en combinación con medicamentos que se sabe que causan un desequilibrio electrolítico. (p. ej., diuréticos o corticosteroides) porque la hipopotasemia, la hipomagnesmia y la hipocalcemia son factores de riesgo de prolongación de QT.

Al igual que con otros agentes antipsicóticos, debe tenerse en cuenta que el haloperidol puede potenciar los depresores del SNC, como los anestésicos, los opioides y el alcohol.

Interacciones farmacocinéticas

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de haloperidol

El haloperidol se metaboliza por varias vías. Las vías principales son la glucuronidación y la reducción de cetonas. También interviene el sistema enzimático del citocromo P450, en particular el CYP3A4 y, en menor medida, el CYP2D6. La inhibición de estas vías de metabolismo por otro medicamento o una disminución de la enzima CYP2D6 puede causar un aumento de las concentraciones de haloperidol. El efecto de la inhibición de CYP3A4 y de la disminución de la enzima CYP2D6 puede ser aditivo.

Las concentraciones plasmáticas de haloperidol aumentaron cuando un CYP3A4 o un inhibidor de CYP2D6 se coadministraron con haloperidol. Algunos ejemplos incluyen:

- Inhibidores de CYP3A4: alprazolam; itraconazol, ketoconazol, nefazodona, ritonavir.
- Inhibidores de CYP2D6: clorpromazina; prometazina; quinidina; paroxetina, sertralina, venlafaxina.
- Inhibidores combinados de CYP3A4 y CYP2D6: fluoxetina, fluvoxamina; ritonavir.
- Buspirona.

El aumento de las concentraciones plasmáticas de haloperidol puede causar un mayor riesgo de eventos adversos, incluida la prolongación del intervalo QTc (consulte ADVERTENCIAS, Efectos cardiovasculares). Se han observado aumentos del QTc cuando se administró 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 monitoreados para detectar signos o síntomas de efectos farmacológicos aumentados o prolongados del haloperidol, y que la dosis de HALDOL decanoato se reduzca según se considere necesario.

Valproato: el valproato de sodio, un medicamento conocido por inhibir la glucuronidación, no afecta las concentraciones plasmáticas de haloperidol.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de haloperidol

La coadministración de haloperidol con potentes inductores enzimáticos de CYP3A4 puede disminuir gradualmente las concentraciones plasmáticas de haloperidol hasta tal punto que la eficacia puede reducirse. Los ejemplos incluyen (pero no se limitan a): carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampina, hierba de San Juan (*Hypericum, perforatum*).

Rifampina: en un estudio de 12 pacientes con esquizofrenia a los que se administró de forma conjunta haloperidol oral y rifampina, los niveles plasmáticos de haloperidol disminuyeron en una media del 70 % y las puntuaciones medias de la Escala de valoración psiquiátrica breve aumentaron con respecto al valor inicial. En otros 5 pacientes con esquizofrenia tratados con haloperidol oral y rifampina, la interrupción de la rifampina produjo un aumento medio de 3.3 veces en las concentraciones de haloperidol.

Carbamazepina: en un estudio en 11 pacientes con esquizofrenia a los que se administró de forma conjunta haloperidol y dosis crecientes de carbamazepina, las concentraciones plasmáticas de haloperidol disminuyeron linealmente con el aumento de las concentraciones de carbamazepina.

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

Efecto del haloperidol sobre otros medicamentos

El haloperidol es un inhibidor de CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP2D6 (p. ej., antidepresivos tricíclicos como desipramina o imipramina) pueden aumentar cuando se administran concomitantemente con haloperidol.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se encontró potencial mutagénico de decanoato de haloperidol en el ensayo de Ames Salmonella. Se han obtenido resultados negativos o resultados positivos incongruentes en estudios *in vitro* e *in vivo* de los efectos del haloperidol de corta duración sobre la estructura y el número de cromosomas. La evidencia citogenética disponible se considera demasiado incongruente para ser concluyente en este momento.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad con haloperidol oral en ratas Wistar (a dosis de hasta 5 mg/kg diariamente durante 24 meses) y en ratones Albino Swiss (dosis de hasta 5 mg/kg diariamente durante 18 meses). En el estudio de ratas, la supervivencia se redujo en todos los grupos de dosis, disminuyendo el número de ratas con riesgo de desarrollar tumores. Sin embargo, un número relativamente mayor de ratas sobrevivió hasta el final del estudio en grupos de machos y hembras de dosis alta; estos animales no tuvieron una mayor incidencia de tumores que los animales de control. Por lo tanto, aunque no es óptimo, este estudio sugiere la ausencia de un aumento relacionado con el haloperidol en la incidencia de neoplasia en ratas a dosis de hasta aproximadamente 2.5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 20 mg/día sobre la base del área de superficie corporal en mg/m^2.

En ratones hembras, hubo un aumento estadísticamente significativo en la neoplasia de la glándula mamaria y la incidencia total de tumores a dosis de aproximadamente 0.3 y 1.2 veces la MRHD en función de la superficie corporal en mg/m^2 y hubo un aumento estadísticamente significativo en la neoplasia de la glándula pituitaria a aproximadamente 1.2 veces la MRHD. En ratones machos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de tumores totales o tipos de tumores específicos.

Los medicamentos antipsicóticos elevan los niveles de prolactina; la elevación persiste durante la administración crónica. Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los tipos de cáncer de mama humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si se está considerando recetar estos medicamentos a un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Aunque se han informado alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia, se desconoce la importancia clínica de los niveles elevados de prolactina sérica en la mayoría de los pacientes.

Se ha encontrado un aumento de neoplasias mamarias en roedores después de la administración crónica de medicamentos antipsicóticos. Los estudios epidemiológicos publicados han demostrado resultados inconsistentes al explorar la asociación potencial entre la hiperprolactinemia y el cáncer de mama.

Uso durante el embarazo

Las ratas o los conejos a los que se les administró haloperidol oral en dosis de 0.5 a 7.5 mg/kg, que son aproximadamente de 0.2 a 7 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 20 mg/día en función de la superficie corporal en mg/m^2 mostraron un aumento en la incidencia de reabsorción, reducción de la fertilidad, retraso en el parto y mortalidad de las crías. No se observaron anomalías fetales a estas dosis en ratas o conejos. Se ha observado paladar hendido en ratones a los que se les administró haloperidol oral a una dosis de 0.5 mg/kg, que es aproximadamente 0.1 veces la MRHD en función de la superficie corporal en mg/m^2.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, existen informes de casos de malformaciones de las extremidades observadas después del uso materno de HALDOL junto con otros medicamentos que se sospecha que tienen potencial teratogénico durante el primer trimestre del embarazo. Con estos casos, no se establecieron relaciones causales. Dado que dicha experiencia no excluye la posibilidad de daño fetal debido a HALDOL, el decanoato de haloperidol solo debe usarse durante el embarazo o en mujeres con probabilidades de quedar embarazadas si el beneficio justifica claramente un riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos

Los recién nacidos que fueron expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido haloperidol) durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de sufrir síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en intensidad; mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los recién nacidos han requerido apoyo de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

HALDOL decanoato solo debe usarse durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Madres lactantes

Dado que el haloperidol se excreta en la leche materna humana, no se debe amamantar a los bebés durante el tratamiento farmacológico con decanoato de haloperidol.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia del decanoato de haloperidol en niños.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de haloperidol no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica referida no identificó de manera constante diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. Sin embargo, la prevalencia de discinesia tardía parece ser más alta entre los adultos mayores, especialmente las mujeres de edad avanzada (consulte ADVERTENCIAS, Discinesia tardía). Además, la farmacocinética del haloperidol en pacientes geriátricos generalmente justifica el uso de dosis más bajas (consulte POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática, pueden aumentar las concentraciones de haloperidol, porque es principalmente metabolizado por el hígado, y puede disminuir la unión a proteínas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se especifican más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- ADVERTENCIAS, aumento de la mortalidad en pacientes adultos mayores con psicosis relacionada con demencia
- ADVERTENCIAS, efectos cardiovasculares
- ADVERTENCIAS, discinesia tardía
- ADVERTENCIAS, síndrome neuroléptico maligno
- ADVERTENCIAS, reacciones de hipersensibilidad
- ADVERTENCIAS, caídas
- ADVERTENCIAS, uso combinado de HALDOL y litio
- ADVERTENCIAS, información general
- PRECAUCIONES, leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- PRECAUCIONES, otras
- PRECAUCIONES, uso durante el embarazo

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición al haloperidol en 410 pacientes que participaron en 13 ensayos clínicos con decanoato de haloperidol (15 a 500 mg/mes) en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo. Estos ensayos clínicos comprendieron:

- 1 ensayo doble ciego controlado con comparador activo con decanoato de flufenazina.
- 2 ensayos que comparan la formulación de decanoato con haloperidol oral.
- 9 ensayos de etiqueta abierta.
- 1 ensayo de respuesta a la dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con decanoato de haloperidol en el ensayo clínico doble ciego controlado con comparador activo con decanoato de flufenazina (≥5 %) fueron: parkinsonismo y crisis oculógira.

Reacciones adversas informadas a una incidencia del ≥1 % en el ensayo clínico doble ciego controlado con comparador activo

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes tratados con decanoato de haloperidol en el ensayo clínico doble ciego con comparador activo con decanoato de flufenazina.

Tabla 1. Reacciones adversas informadas por ≥1 % de los pacientes tratados con decanoato de haloperidol en un ensayo clínico doble ciego controlado con comparador activo con decanoato de flufenazina

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	**Decanoato de haloperidol (n=36)** **%**	**Decanoato de flufenazina (n=36)** **%**
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	2.8	0
Trastornos del sistema nervioso		
Trastorno extrapiramidal[a]:		
Parkinsonismo	30.6	44.4
Crisis oculógira	5.6	0
Acinesia	2.8	22.2
Acatisia	2.8	13.9
Temblor	2.8	0
Dolor de cabeza	2.8	0

[a] No se puede determinar la incidencia precisa de trastorno extrapiramidal. Las tasas de notificación de algunos síntomas individuales de trastorno extrapiramidal son más bajas para el decanoato de haloperidol que para el comparador activo, pero los términos se incluyen aquí porque los eventos se consideran asociados con el medicamento.

Reacciones adversas adicionales informadas en ensayos clínicos doble ciego, abiertos, con comparador y de respuesta a la dosis

Las reacciones adversas adicionales que se enumeran a continuación fueron informadas por pacientes tratados con decanoato de haloperidol en ensayos clínicos abiertos, con comparador y de respuesta a la dosis, o a una incidencia <1 % en un ensayo clínico doble ciego, controlado con comparador activo con decanoato de flufenazina.

Trastornos cardíacos: taquicardia

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, sequedad de boca, hipersecreción salival

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: reacción en el lugar de la inyección

Investigaciones: aumento de peso

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: rigidez muscular

Trastornos del sistema nervioso: discinesia, distonía, rigidez en rueda dentada, hipertonía, facies enmascaradas, sedación, somnolencia

Trastornos en el sistema reproductivo y mamarios: disfunción eréctil

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos con haloperidol (formulaciones sin decanoato)

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se identificaron con formulaciones sin decanoato y reflejan la exposición a una fracción activa de haloperidol en los siguientes:

- 284 pacientes que participaron en 3 ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo con haloperidol (inyección o formulación oral, 2 a 20 mg/día); dos de los ensayos fueron de tratamiento de la esquizofrenia y uno de tratamiento del trastorno bipolar.

- 1,295 pacientes que participaron en 16 ensayos clínicos doble ciego controlados con comparador activo con haloperidol (inyección o formulación oral, 1 a 45 mg/día) de tratamiento de la esquizofrenia.

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: tortícolis, trismo, espasmos musculares

Trastornos del sistema nervioso: síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, bradicinesia, hipercinesia, hipocinesia, mareos, nistagmo

Trastornos psiquiátricos: pérdida de la libido, inquietud

Trastornos en el sistema reproductivo y mamarios: amenorrea, galactorrea, dismenorrea, menorragia, malestar en las mamas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacciones cutáneas acneiformes

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la fracción activa haloperidol se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de haloperidol o decanoato de haloperidol. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

Trastornos cardíacos: fibrilación ventricular, Torsade de pointes, taquicardia ventricular, extrasístoles

Trastornos endócrinos: secreción inadecuada de hormona antidiurética

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: muerte súbita, edema facial, edema, hipertermia, hipotermia, absceso en el lugar de la inyección

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática aguda, hepatitis, colestasis, ictericia, prueba de función hepática anormal

Trastornos del sistema inmunológico: reacción de anafilaxia, hipersensibilidad

Investigaciones: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, disminución de peso

Trastornos nutricionales y del metabolismo: hipoglucemia

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: rabdomiólisis

Trastornos del sistema nervioso: convulsión, opistótonos, distonía tardía

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales: síndrome de abstinencia de fármacos neonatal

Trastornos psiquiátricos: agitación, estado de confusión, depresión, insomnio

Trastornos renales y urinarios: retención de orina

*Trastornos en el sistema reproductivo y mamarios:*priapismo, ginecomastia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: edema laríngeo, broncoespasmo, laringoespasmo, disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad, reacción de fotosensibilidad, urticaria, prurito, erupción cutánea, hiperhidrosis

SOBREDOSIS

Si bien es menos probable que ocurra una sobredosis con un medicamento parenteral que con un medicamento oral, se presenta información relacionada con HALDOL (haloperidol), modificada solo para reflejar la duración prolongada de acción del decanoato de haloperidol.

Manifestaciones

En general, los síntomas de una sobredosis serían una exageración de los efectos farmacológicos conocidos y las reacciones adversas, las más destacadas de las cuales serían: 1) reacciones extrapiramidales graves, 2) hipotensión o 3) sedación. El paciente parecería estar comatoso con depresión respiratoria e hipotensión que podrían ser lo suficientemente graves como para producir un estado similar a un shock. Las reacciones extrapiramidales se manifestarían por debilidad o rigidez muscular y un temblor generalizado o localizado como lo demuestran los tipos acinético o agitante respectivamente. Con una sobredosis accidental, se produjo hipertensión en lugar de hipotensión en un niño de dos años. Debe considerarse el riesgo de cambios en el ECG asociados con la torsade de pointes.

(Para obtener más información sobre la torsade de pointes, consulte REACCIONES ADVERSAS).

Tratamiento

Dado que no existe un antídoto específico, el tratamiento es principalmente de apoyo. No se recomienda la diálisis en el tratamiento de una sobredosis porque solo elimina cantidades muy pequeñas de haloperidol. Se debe establecer una vía aérea permeable mediante el uso de una vía respiratoria orofaríngea o un tubo endotraqueal o, en casos prolongados de coma, mediante traqueostomía. La depresión respiratoria puede contrarrestarse mediante respiración artificial y respiradores mecánicos. La hipotensión y el colapso circulatorio pueden contrarrestarse mediante el uso de líquidos intravenosos, plasma o albúmina concentrada y agentes vasopresores como metaraminol, fenilefrina y norepinefrina. No se debe utilizar epinefrina. En caso de reacciones extrapiramidales graves, se debe administrar medicación contra el Parkinson, que debe continuarse durante varias semanas y luego retirarse gradualmente, porque es posible que aparezcan síntomas

extrapiramidales. El ECG y los signos vitales deben monitorizarse especialmente para detectar signos de prolongación del intervalo QTc o disritmias y el control debe continuar hasta que el ECG sea normal. Las arritmias graves deben tratarse con medidas antiarrítmicas adecuadas.

En caso de sobredosis, consulte a un Centro de control de intoxicaciones certificado (1-800-222-1222).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

HALDOL decanoato 50 y HALDOL decanoato 100 deben administrarse mediante inyección intramuscular profunda. Se recomienda una aguja de calibre 21. El volumen máximo por sitio de inyección no debe exceder los 3 ml. NO ADMINISTRAR POR VÍA INTRAVENOSA.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase.

HALDOL decanoato 50 y HALDOL decanoato 100 son para utilizar en pacientes con esquizofrenia que requieren terapia antipsicótica parenteral prolongada. Estos pacientes deben estabilizarse previamente con medicación antipsicótica antes de considerar una conversión al decanoato de haloperidol. Además, se recomienda que los pacientes considerados para terapia con decanoato de haloperidol hayan sido tratados con HALDOL de acción corta (haloperidol) y lo toleren bien para reducir la posibilidad de una sensibilidad adversa inesperada al haloperidol. Se requiere una estrecha supervisión clínica durante el período inicial de ajuste de la dosis para minimizar el riesgo de sobredosis o reaparición de síntomas psicóticos antes de la siguiente inyección. Durante el ajuste de la dosis o los episodios de exacerbación de los síntomas de la esquizofrenia, el tratamiento con decanoato de haloperidol puede complementarse con formas de haloperidol de acción corta.

La dosis de HALDOL decanoato 50 o HALDOL decanoato 100 debe expresarse en términos de su contenido de haloperidol. La dosis inicial de decanoato de haloperidol debe basarse en la edad, la historia clínica, el estado físico y la respuesta del paciente al tratamiento antipsicótico previo. El enfoque preferido para determinar la dosis mínima eficaz es comenzar con dosis iniciales más bajas y ajustar la dosis hacia arriba según sea necesario. Para los pacientes con mantenimiento previo de dosis bajas de antipsicóticos (p. ej., hasta el equivalente a 10 mg/día de haloperidol oral), se recomienda que la dosis inicial de decanoato de haloperidol sea de 10 a 15 veces la dosis diaria anterior en

equivalentes de haloperidol oral; la experiencia clínica limitada sugiere que pueden ser adecuadas dosis iniciales más bajas.

Terapia inicial

La conversión de haloperidol oral a decanoato de haloperidol se puede lograr mediante el uso de una dosis inicial de decanoato de haloperidol que es de 10 a 20 veces la dosis diaria anterior en equivalentes de haloperidol oral.

En pacientes de edad avanzada, debilitados o estables con dosis bajas de haloperidol oral (p. ej., hasta el equivalente a 10 mg/día de haloperidol oral), un rango de 10 a 15 veces la dosis diaria anterior en equivalentes de haloperidol oral es apropiado para la conversión inicial.

En pacientes que previamente se mantuvieron en dosis más altas de antipsicóticos para quienes un enfoque de dosis bajas corre el riesgo de recurrencia de la descompensación psiquiátrica y en pacientes cuyo uso prolongado de haloperidol ha causado tolerancia al fármaco, se debe considerar 20 veces la dosis diaria previa en equivalentes de haloperidol oral para la conversión inicial, con titulación a la baja en inyecciones sucesivas.

La dosis inicial de decanoato de haloperidol no debe exceder los 100 mg independientemente de los requisitos previos de dosis de antipsicóticos. Por lo tanto, si la conversión requiere más de 100 mg de decanoato de haloperidol como dosis inicial, esa dosis debe administrarse en dos inyecciones, es decir, un máximo de 100 mg inicialmente seguido del resto en 3 a 7 días.

Terapia de mantenimiento

La dosis de mantenimiento de decanoato de haloperidol debe individualizarse con titulación hacia arriba o hacia abajo según la respuesta terapéutica. El rango de mantenimiento habitual es de 10 a 15 veces la dosis diaria anterior en equivalentes de haloperidol oral según la respuesta clínica del paciente.

RECOMENDACIONES POSOLÓGICAS DE HALDOL DECANOATO

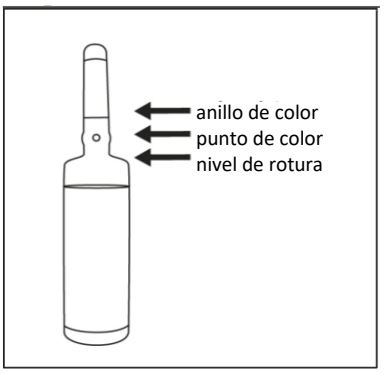
	Mensual	
Pacientes	**1er mes**	**Mantenimiento**
Estabilizado con dosis orales diarias bajas (hasta 10 mg/día) Ancianos o debilitados	10–15 veces la dosis oral diaria	10–15 veces la dosis oral diaria anterior
Dosis alta Riesgo de recaída Tolerante al haloperidol oral	20 veces la dosis oral diaria	10–15 veces la dosis oral diaria anterior

Se requiere una estrecha supervisión clínica durante el inicio y la estabilización del tratamiento con decanoato de haloperidol. El decanoato de haloperidol generalmente se administra mensualmente o cada 4 semanas. Sin embargo, la variación en la respuesta del paciente puede imponer la necesidad de ajustar el intervalo de administración, así como la dosis (consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

La experiencia clínica con el decanoato de haloperidol en dosis superiores a 450 mg por mes es limitada.

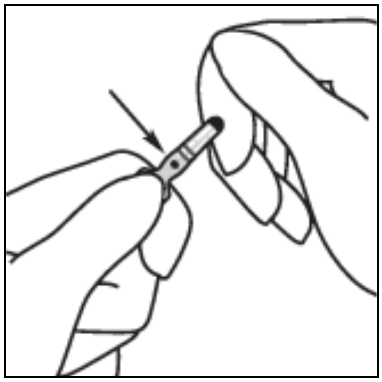
INSTRUCCIONES PARA ABRIR LA AMPOLLA

Paso 1



1. **El medicamento a menudo se encuentra en la parte superior de la ampolla. Antes de romper la ampolla, golpee ligeramente la parte superior de la ampolla con el dedo hasta que todo el líquido se mueva a la parte inferior de la ampolla. La ampolla está marcada con uno o más anillos de color y un punto de color que ayudan a colocar los dedos mientras se rompe la ampolla.**

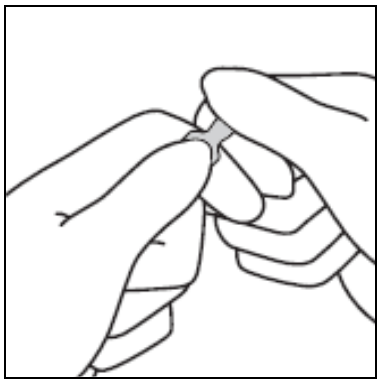
Paso 2



2. **Sostenga la ampolla entre el pulgar y el índice con la punta de color hacia usted.**

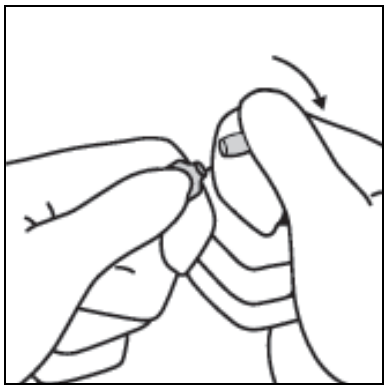
Paso 3

3. **Coloque el dedo índice de la otra mano para sostener el cuello de la ampolla. Coloque el pulgar de modo que cubra el punto de color y quede paralelo al o a los anillos de color.**



Paso 4

4. **Con el pulgar sobre el punto de color y con los dedos índices juntos, aplique presión firme sobre el punto de color en la dirección de la flecha para abrir la ampolla.**



PRESENTACIÓN

HALDOL (haloperidol) decanoato 50 para inyección IM, 50 mg de haloperidol como 70.52 mg por ml de decanoato de haloperidol:

NDC 50458-253-03 3 ampollas de 1 ml.

HALDOL (haloperidol) decanoato 100 para inyección IM, 100 mg de haloperidol como 141.04 mg por ml de decanoato de haloperidol:

NDC 50458-254-14, 5 ampollas de 1 ml.

Almacenar a temperatura ambiente controlada de 15 ºC a 30 ºC (59 ºF a 86 ºF). No refrigerar ni congelar.

Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Producto de Bélgica

Fabricado por:
Janssen Pharmaceutica NV
Beerse, Bélgica

O

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Parma, Italia

Fabricado para:
Janssen Pharmaceuticals, Inc.
Titusville, NJ 08560

Revisado en enero de 2025

Para información sobre patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2005

cp-237197v5