HALDOL®
marca de inyección de
haloperidol
(para publicación inmediata)

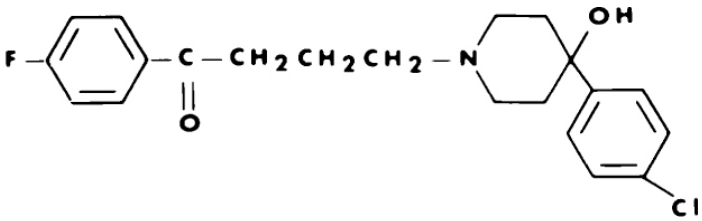
ADVERTENCIA

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 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 Inyección no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia (consulte ADVERTENCIAS).

DESCRIPCIÓN

El haloperidol es el primero de la serie de butirofenona de los principales antipsicóticos. La designación química es 4-[4-(p-clorofenil)-4-hidroxipiperidino]-4’-fluorobutirofenona y tiene la siguiente fórmula estructural:



HALDOL (haloperidol) está disponible como una forma parenteral estéril para inyección intramuscular. La inyección proporciona 5 mg de haloperidol (como lactato) y ácido láctico para ajustar el pH entre 3.0 y 3.6.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El haloperidol es 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).

INDICACIONES Y USO

HALDOL (haloperidol) está indicado para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

CONTRAINDICACIONES

HALDOL (haloperidol) 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 Inyección 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 HALDOL (consulte REACCIONES ADVERSAS). Las dosis más altas que las recomendadas de cualquier formulación y la administración intravenosa de HALDOL 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]. La inyección de HALDOL NO ESTÁ APROBADA PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA. Si HALDOL se administra por vía intravenosa, se debe controlar el ECG para detectar prolongación del intervalo QTc y arritmias.

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 antipsicóticos atípicos, 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, otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. HALDOL 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 irreversible 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 confiar 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.

Tanto el riesgo de desarrollar discinesia tardía como la probabilidad de que se vuelva irreversible se cree que aumentará 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 el curso 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 con antipsicóticos crónicos 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 (SNM)

Un complejo de síntomas potencialmente mortal conocido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) se ha reportado en relación con medicamentos antipsicóticos (consulte REACCIONES ADVERSAS). Las manifestaciones clínicas del SNM 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.) y 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 SNM 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 SNM no complicado.

Si un paciente requiere un tratamiento con un medicamento antipsicótico después de recuperarse del SNM, 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 SNM.

También se han informado casos de hiperpirexia e insolación con HALDOL, no asociados con el complejo de síntomas anterior.

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

Se informó 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 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 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. 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 en pacientes que reciben dosis repetidas.

Uso en 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 del área de 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 del área de superficie corporal en mg/m^2.

No hay estudios bien controlados con HALDOL (haloperidol) 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. En estos casos, no se establecieron relaciones causales. Dado que dicha experiencia no excluye la posibilidad de daño fetal debido a HALDOL, este medicamento debe usarse durante el embarazo o en mujeres con probabilidades de quedar embarazadas solo si el beneficio justifica claramente un riesgo potencial para el feto. No se debe amamantar a los lactantes durante el tratamiento farmacológico.

Efectos no teratogénicos

Los recién nacidos 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 tuvieron distinto nivel de gravedad; mientras que en algunos casos los síntomas fueron de resolución espontánea, en otros casos los recién nacidos necesitaron apoyo en la unidad de cuidados intensivos y un mayor período de internación.

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

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. 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 los signos y síntomas anteriores, especialmente en los ancianos, el médico debe instituir una terapia de recuperación de inmediato.

Aunque no se informó con HALDOL, se han informado casos de disminución del colesterol sérico o cambios cutáneos y oculares en pacientes que reciben fármacos relacionados con sustancias químicas.

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 leucocitopenia/neutrocitopenia en forma temporal relacionados con agentes antipsicóticos, entre ellos HALDOL. 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) bajos preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con antecedentes de WBC bajos significativos a nivel clínico o leucocitopenia/neutrocitopenia 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 suspensión de HALDOL ante el primer signo de una disminución significativa a nivel clínico en el WBC 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 $<1000/mm^3$) deben interrumpir el tratamiento con HALDOL y hacerse controles de glóbulos blancos hasta recuperarse.

Disquinesia emergente por abstinencia

Generalmente, los pacientes que reciben terapia a corto plazo no experimentan problemas con la interrupción abrupta de los medicamentos antipsicóticos. Sin embargo, algunos pacientes en tratamiento de mantenimiento experimentan signos discinéticos transitorios después de una interrupción abrupta. En algunos de estos casos, los movimientos discinéticos son indistinguibles de la discinesia tardía (consulte ADVERTENCIAS, Discinesia tardía) excepto por la duración. No se sabe si la retirada gradual de los medicamentos antipsicóticos reducirá la tasa de aparición de los signos neurológicos emergentes de la abstinencia, pero hasta que haya más evidencia disponible, parece razonable retirar gradualmente el uso de HALDOL (consulte ADVERTENCIAS, Uso durante el embarazo).

Otro

HALDOL (haloperidol) debe 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 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).

Cuando se usa HALDOL 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.

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 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 del intervalo QT).

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 debido a la diferencia en las tasas de excreción. Si ambos 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.

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 actividad de la enzima CYP2D6 puede ser acumulativo.

Las concentraciones plasmáticas de haloperidol aumentaron cuando un CYP3A4 o un inhibidor de CYP2D6 se coadministró 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 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 administración en forma conjunta 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 combinado con inductores de CYP3A4, se recomienda controlar a los pacientes y aumentar la dosis de HALDOL 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.

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 de forma conjunta con haloperidol.

Información para pacientes

HALDOL puede dañar las habilidades mentales o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado. Por lo tanto, se debe advertir esto al paciente ambulatorio.

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

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se encontró potencial mutagénico de haloperidol en el ensayo de Ames Salmonella. Se han obtenido resultados negativos o positivos inconsistentes en estudios *in vitro* e *in vivo* de los efectos del haloperidol sobre la estructura y el número de cromosomas. La evidencia citogenética disponible se considera demasiado inconsistente 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, y disminuyó 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, y 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 a 1.2 veces la MRHD según 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 la receta de estos fármacos se contempla en 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. Sin embargo, ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una relación entre la administración crónica de estos medicamentos y la tumorigénesis mamaria; la evidencia disponible se considera demasiado limitada para ser concluyente en este momento.

No hay estudios bien controlados con HALDOL (haloperidol) 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. En estos casos, no se establecieron relaciones causales. Dado que dicha experiencia no excluye la posibilidad de daño fetal debido a HALDOL, este medicamento debe usarse durante el embarazo o en mujeres con probabilidades de quedar embarazadas solo si el beneficio justifica claramente un riesgo potencial 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 haloperidol.

Uso pediátrico

Aún no se determinó la seguridad y la eficacia del medicamento en los pacientes pediátricos.

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 consistente 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 ancianos, 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. Las concentraciones de haloperidol pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática, 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 en el embarazo
- ADVERTENCIAS, uso combinado de HALDOL y litio
- ADVERTENCIAS, información general
- PRECAUCIONES, leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
- PRECAUCIONES, disquinesia emergente por abstinencia
- PRECAUCIONES, otro

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 los siguientes casos:

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

- 1295 pacientes que participaron en 16 ensayos clínicos doble ciego controlados con comparador activo con haloperidol (inyección o formulación oral, 1 a 45 mg/día) en el tratamiento de la esquizofrenia.

Según los datos de seguridad agrupados, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con haloperidol de estos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo (≥5 %) fueron: trastorno extrapiramidal, hipercinesia, temblor, hipertonía, distonía y somnolencia.

Reacciones adversas informadas a una incidencia del ≥1 % en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo con haloperidol oral

En la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas que ocurren en ≥1 % de los pacientes tratados con haloperidol y en una tasa más alta que con placebo en 3 ensayos clínicos doble ciego, paralelos, controlados con placebo, con la formulación oral.

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurren en ≥1 % de los pacientes tratados con haloperidol en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en paralelo (haloperidol oral)

Clase de sistema u órgano Reacción adversa	**Haloperidol (n=284) %**	**Placebo (n=282) %**
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	4.2	1.8
Sequedad de boca	1.8	0.4
Hipersecreción salival	1.2	0.7
Trastornos del sistema nervioso		
Trastorno extrapiramidal[a]	50.7	16.0
Hipercinesia	10.2	2.5
Temblor	8.1	3.6
Hipertonía	7.4	0.7
Distonía	6.7	0.4
Bradicinesia	4.2	0.4
Somnolencia	5.3	1.1

[a] Representa la tasa de notificación total para el trastorno extrapiramidal (término informado) y los síntomas individuales del trastorno extrapiramidal, incluidos los eventos que no alcanzaron el umbral del ≥1 % para su inclusión en esta tabla

Reacciones adversas adicionales informadas en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo o con comparador activo con haloperidol oral o inyectable

Las reacciones adversas adicionales que se enumeran a continuación fueron informadas por pacientes tratados con haloperidol en ensayos clínicos doble ciego controlados con comparador activo con la formulación inyectable u oral, o a una incidencia del <1 % en ensayos clínicos doble ciego, paralelos, controlados con placebo con la formulación oral.

Trastornos cardíacos: taquicardia

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia

Trastornos oculares: visión borrosa

Investigaciones: aumento de peso

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

Trastornos del sistema nervioso: acatisia, mareos, discinesia, hipocinesia, síndrome neuroléptico maligno, nistagmo, crisis oculógira, parkinsonismo, sedación, discinesia tardía

Trastornos psiquiátricos: pérdida de la libido, inquietud

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

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

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos con decanoato de haloperidol

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se identificaron en ensayos clínicos con decanoato de haloperidol (formulación de depósito de acción prolongada) y reflejan la exposición al grupo activo 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.

Trastornos del sistema nervioso: acinesia, rigidez de rueda dentada, facies enmascaradas.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el grupo activo 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 de 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

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

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

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

SOBREDOSIS

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 traqueotomía. 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 los casos de síntomas extrapiramidales graves, se deben administrar medicamentos anticolinérgicos. El ECG y los signos vitales deben monitorizarse especialmente para detectar signos de prolongación del intervalo QTc o arritmias 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

Existe una variación considerable de un paciente a otro en la cantidad de medicación necesaria para el tratamiento. Como ocurre con todos los medicamentos utilizados para tratar la esquizofrenia, la dosis debe individualizarse de acuerdo con las necesidades y la respuesta de cada paciente. Los ajustes de dosis, ya sea hacia arriba o hacia abajo, deben realizarse lo más rápidamente posible para lograr un control terapéutico óptimo.

Para determinar la dosis inicial, se debe tener en cuenta la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad, la respuesta previa a otros medicamentos antipsicóticos y cualquier medicación o estado patológico concomitante. Los pacientes debilitados o geriátricos, así como aquellos con antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos antipsicóticos, pueden requerir menos HALDOL (haloperidol). La respuesta óptima en estos pacientes generalmente se obtiene con ajustes de dosis más graduales y con niveles de dosis más bajos.

La medicación parenteral, administrada por vía intramuscular en dosis de 2 a 5 mg, se utiliza para el control rápido del paciente esquizofrénico con agitación aguda con síntomas moderadamente graves a muy graves. Dependiendo de la respuesta del paciente, se pueden administrar dosis posteriores, administradas con una frecuencia de hasta una hora, aunque los intervalos de 4 a 8 horas pueden ser satisfactorios. La dosis máxima es de 20 mg/día.

No se han realizado ensayos controlados para establecer la seguridad y eficacia de la administración intramuscular en niños.

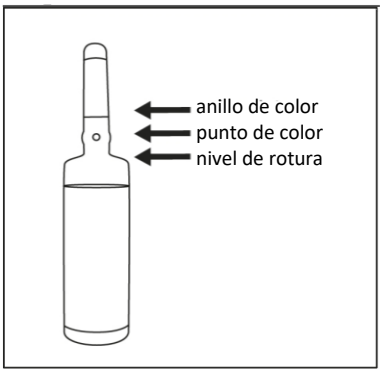
Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase.

Procedimiento de cambio

Una forma oral debe reemplazar al inyectable tan pronto como sea posible. En ausencia de estudios de biodisponibilidad que establezcan la bioequivalencia entre estas dos formas de dosificación, se sugieren las siguientes pautas posológicas. Para una aproximación inicial de la dosis diaria total requerida, se puede usar la dosis parenteral administrada en las 24 horas anteriores. Dado que esta dosis es solo una estimación inicial, se recomienda que se lleve a cabo periódicamente un control cuidadoso de los signos y síntomas clínicos, incluida la eficacia clínica, la sedación y los efectos adversos, durante los primeros días posteriores al inicio del cambio. De esta manera, los ajustes de dosis, ya sea hacia arriba o hacia abajo, se pueden lograr rápidamente. Dependiendo del estado clínico del paciente, la primera dosis oral debe administrarse dentro de las 12 y 24 horas posteriores a la última dosis parenteral.

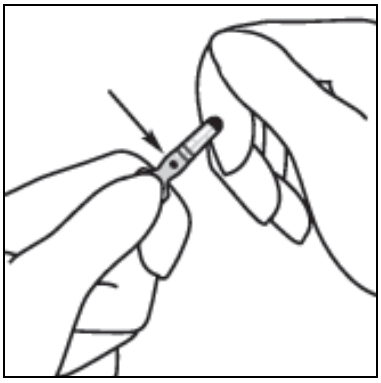
INSTRUCCIONES PARA ABRIR LA AMPOLLA

Paso 1



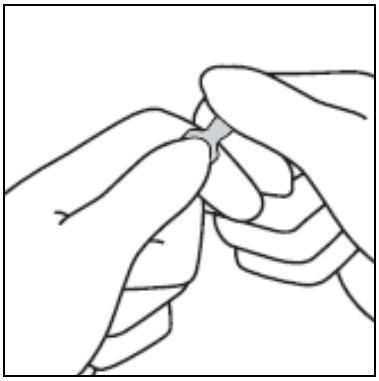
1. **El medicamento a menudo se encuentra en la parte superior de la ampolla. Antes de romper la ampolla, golpee ligeramente la parte superior de la ampolla con el dedo hasta que todo el líquido se mueva a la parte inferior de la ampolla. La ampolla tiene un anillo(s) de color y una punta de color que ayuda 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.**

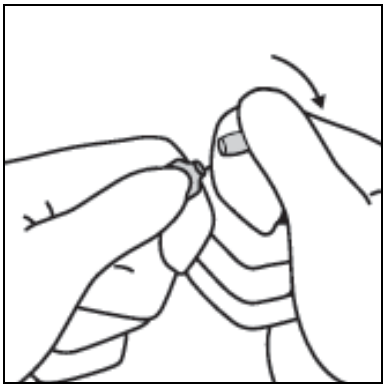
Paso 3



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 anillo(s) de color.**

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

Paso 4



FORMA DE SUMINISTRO

Marca HALDOL de haloperidol inyectable (para liberación inmediata) 5 mg por ml (como lactato) - NDC 50458-255-01, unidades de 10 ampollas de 1 ml.

Almacene la inyección de HALDOL (haloperidol) a temperatura ambiente controlada (15 ºC–30 ºC, 59 ºF–86 ºF). Proteger de la luz. No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Producto de Bélgica

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

Revisado en noviembre de 2020

© 2005 Janssen Pharmaceuticals Companies

cp-237201v2