



haloperidol

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução oral

2 mg/mL

haloperidol

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

Solução oral



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução oral 2 mg/mL: embalagem contendo frasco de 20 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (20 gotas) contém:

haloperidol.....2 mg (0,1 mg/gota)

Veículo: metilparabeno, propilparabeno, ácido lático, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como agente antipsicótico: em delírios e alucinações na esquizofrenia aguda e crônica. Na paranoia, na confusão mental aguda e no alcoolismo (Síndrome de Korsakoff).

Como um agente antiagitação psicomotor: mania, demência, alcoolismo, oligofrenia. Agitação e agressividade no idoso. Distúrbios graves do comportamento e nas psicoses infantis acompanhadas de excitação psicomotora. Movimentos coreiformes. Soluções, tiques, disartria. Estados impulsivos e agressivos. Síndrome de Gilles de la Tourette.

Como antiemético: náuseas e vômitos incoercíveis de várias origens, quando outras terapêuticas mais específicas não foram suficientemente eficazes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego envolvendo 105 pacientes sofrendo de episódios graves de náusea e vômito devido a desordens gastrintestinais foi realizado para verificar a eficácia do haloperidol em comparação com placebo por um período de 12 horas de estudo. Cinquenta e cinco pacientes receberam uma única injeção intramuscular de haloperidol (1,0 mg/mL) e 50 pacientes receberam placebo. Entre os pacientes recebendo haloperidol 89% obtiveram uma resposta marcante ou moderada, enquanto apenas 38% daqueles recebendo placebo obtiveram o mesmo grau de alívio.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo durante 6 semanas (fase A), 2-3 mg/dia de haloperidol (dose padrão), e 0,50-0,75 mg/dia de haloperidol (dose baixa), foram comparados em 71 pacientes com doença de Alzheimer. Para os 60 pacientes que completaram a fase A, a dose padrão de haloperidol foi eficaz e superior à dose baixa e ao placebo na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica e Fatores Psicóticos e na agitação psicomotora. A taxa de resposta de acordo com os 3 critérios foi maior com a dose padrão (55-60%) do que com a dose baixa (25-35%) e com o placebo (25-30%).

A eficácia do haloperidol em reduzir os sintomas exibidos por crianças e adolescentes com distúrbios emocionais foi avaliada em 100 pacientes psiquiátricos hospitalizados (53 crianças e 47 adolescentes), em um estudo aberto controlado. Cinquenta e quatro pacientes apresentavam retardamento mental. A administração foi feita na forma de um líquido sem sabor, cor e odor utilizando dose média inicial de 2,0 e 1,9 mg/dia para pacientes com retardamento e sem retardamento, respectivamente, por um período médio de 42 dias. A eficácia do haloperidol foi de 95% considerando os pacientes sem retardamento e 87% para os considerados com retardamento mental.

Foi realizado um estudo aberto de curta duração para avaliar a segurança e a eficácia de haloperidol no controle dos sintomas de esquizofrenia aguda. Foram selecionados 25 pacientes (idade média de 26 anos) os quais receberam doses iniciais variando de 2,5-10 mg de haloperidol por via intramuscular avaliando-se os efeitos a cada 30 minutos. A dose média utilizada durante o período de 6 horas de estudo foi de 22,5 mg, ocorrendo melhora marcante em 6 casos, moderada em 11 e menos efetiva em 5.

Em um estudo duplo-cego com pacientes esquizofrênicos, foi administrado haloperidol na forma de comprimidos e um controle (placebo) por um período de 6 semanas, com um esquema de doses variando de 1,0-6,0 mg. O haloperidol demonstrou ser significativamente mais efetivo que o controle na melhora dos sintomas (p entre 0,01 e 0,025).

Referências bibliográficas

1. Christman R.S., *et al.* Low-Dose Haloperidol as Antiemetic Treatment in Gastrointestinal Disorders: A Double-Blind Study. *Current Therapeutic Research*, 1974; 16(11): 1171-1176.
2. Devanand D.P., *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Dose-Comparison Trial of Haloperidol for Psychosis and Disruptive Behaviors in Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 1512-1520.
3. Vann L.J. Haloperidol in the Treatment of Behavioural Disorders in Children and Adolescents. *Canada Psychiatr. Ass. J.*, 1969; 14(2): 217-220.
4. Hopkin, J.T. *et al.* Injectable Haloperidol in the Control of Acute Schizophrenia: Efficacy and Safety. *Current Therapeutic Research*, 1980; 27(4): 620-626.
5. Rees L., *et al.* A Study of the Value of Haloperidol in the Management and Treatment of Schizophrenic and Maniac Patients. *International Journal of Neuropsychiatry*, 1965; 1(3): 263-266.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O haloperidol é um antipsicótico do grupo das butirofenonas. Ele é um bloqueador potente dos receptores dopamínergicos centrais, classificado como um antipsicótico muito incisivo. O haloperidol não tem atividade anti-histamínica ou anticolinérgica.

Propriedades farmacodinâmicas

Como consequência direta do bloqueio dopamíngico, haloperidol apresenta uma ação incisiva sobre os delírios e alucinações (provavelmente a nível mesocortical e límbico) e uma ação sobre os gânglios da base (via nigro-estriatal). O haloperidol causa sedação psicomotora eficiente, o que explica seus efeitos favoráveis na mania, agitação psicomotora e outras síndromes de agitação. A atividade em nível dos gânglios da base é provavelmente responsável pelos efeitos extrapiramidais (distorção, acatasia e parkinsonismo).

Os efeitos antidiopamíngicos periféricos explicam a ação contra náuseas e vômitos (via quimiorreceptores – zona do gatilho), o relaxamento dos esfínteres gastrintestinais e o aumento na liberação de prolactina (através da inibição da atividade do PIF – Fator de Inibição da Prolactina) em nível de adeno-hipófise.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: após a administração oral, a biodisponibilidade da droga é de 60% a 70%. Os níveis do pico plasmático do haloperidol ocorrem entre 2 a 6 horas após a dose oral e cerca de 20 minutos após a administração intramuscular.

Distribuição: 92% se ligam à proteínas plasmáticas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (VDss) é grande ($7,9 \pm 2,5$ L/kg). O haloperidol atravessa a barreira hematoencefálica facilmente.

Metabolismo: o haloperidol é metabolizado por muitas rotas, incluindo o sistema enzimático do citocromo P450 (particularmente CYP3A4 ou CYP2D6) e glicuronidação.

Eliminação: a meia-vida plasmática (eliminação terminal) é de 24 horas (variando de 12 a 38 horas) após a administração oral e de 21 horas (variando de 13 a 36 horas) após a administração intramuscular. A excreção ocorre 60% com as fezes e 40% com a urina. Cerca de 1% do haloperidol ingerido é excretado inalterado com a urina.

Concentração terapêutica: foi sugerido que a concentração plasmática de haloperidol varia de 4 mcg/L até o limite de 20 a 25 mcg/L para se obter uma resposta terapêutica.

Dados pré-clínicos de segurança: dados não clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade não revelam riscos para humanos. O haloperidol mostrou diminuir a fertilidade em roedores, limitada teratogenicidade assim como efeitos embriotóxicos.

O haloperidol tem demonstrado bloquear os canais cardíacos de hERG em muitos estudos *in vitro* publicados. Em um número de estudos *in vivo* a administração EV do haloperidol em alguns modelos animais causou prolongamento significativo do intervalo QTc nas doses de cerca de 0,3 mg/kg, fornecendo $C_{\text{máx}}$ 3 a 7 vezes maior que a concentração eficaz em humanos de 4 a 20 ng/mL. Essas doses intravenosas que prolongam o intervalo QTc não causaram arritmias. Em alguns estudos, doses maiores que 1 a 5 mg/kg de haloperidol causaram prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular com $C_{\text{máx}}$ plasmático de 19 a 68 vezes maior do que a concentração plasmática efetiva em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Estados comatosos, depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) devido a bebidas alcoólicas ou outras drogas depressoras, doença de Parkinson, hipersensibilidade ao haloperidol ou aos outros excipientes da fórmula, lesão nos gânglios de base. Afecções neurológicas acompanhadas de sintomas piramidais ou extrapiramidais, encefalopatia orgânica grave, formas graves de nefro e cardiopatia, depressão endógena, primeiro trimestre de gestação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mortalidade

Raros casos de morte súbita têm sido relatados em pacientes psiquiátricos que recebem antipsicóticos, incluindo haloperidol. Pacientes idosos com demência relacionada à psicose tratados com medicamentos antipsicóticos possuem aumento no risco de morte. Análise dos 17 estudos clínicos placebos controlados (duração modal de 10 semanas), mostrou que grande parte dos pacientes que tomam antipsicóticos atípicos apresentaram risco de morte relacionado ao medicamento entre 1,6 a 1,7 vezes maior do que o grupo de pacientes tratados com placebo. Durante o período de 10 semanas de estudo controlado, a taxa de morte dos pacientes tratados com o medicamento foi de cerca de 4,5%, comparada com a taxa de cerca de 2,6% no grupo do placebo. Embora as causas das mortes tenham sido variadas, a maioria das mortes parecem ter sido por razões cardiovasculares (como por exemplo, insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecção (pneumonia). Estudos observacionais sugerem que de maneira similar aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com antipsicóticos convencionais podem aumentar a mortalidade.

Não está clara a extensão em que os achados do aumento da mortalidade em estudos observacionais podem ser atribuídos ao medicamento antipsicótico em oposição a algumas características do paciente.

Efeitos cardiovasculares

Relatos muito raros de prolongamento do intervalo QT e/ou arritmias ventriculares em adição aos raros casos de morte súbita têm sido relatados com haloperidol. Eles parecem ocorrer com maior frequência em altas doses e em pacientes predispostos.

Como um prolongamento do intervalo QT tem sido observado durante o tratamento com haloperidol, recomenda-se cautela em pacientes com condições de intervalo QT prolongado (Síndrome do QT longo, hipotassemia, desequilíbrio eletrolítico, fármacos que sabidamente prolongam o intervalo QT, doenças cardiovasculares, ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QT), principalmente quando haloperidol é administrado parenteralmente. O risco de prolongamento do intervalo QT e/ou arritmia ventricular pode ser aumentado em casos de doses mais elevadas, ou com o uso parenteral, particularmente na administração endovenosa. Monitoramento contínuo do eletrocardiograma deve ser feito para prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas sérias, se haloperidol for administrado por via endovenosa.

O haloperidol injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Taquicardia e hipotensão também têm sido relatadas em pacientes ocasionais.

Eventos cerebrovasculares

Em estudos clínicos randomizados, controlados com placebo em população com demência, houve um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de eventos adversos cerebrovasculares com algum antipsicótico atípico. Em estudos observacionais comparando a taxa de derrame em pacientes idosos expostos a qualquer antipsicótico com a taxa de derrame em pacientes não expostos a este tipo de medicamentos, observou-se aumento na taxa de derrame de, aproximadamente, 1,6 a 1,8 vezes dentre os pacientes expostos. Este aumento pode ser maior com todas as butirofenonas, incluindo o haloperidol. O mecanismo para este aumento do risco é

desconhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outras populações de pacientes. O haloperidol deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para derrame.

Síndrome neuroléptica maligna

Como outros medicamentos antipsicóticos, o haloperidol tem sido relacionado com síndrome neuroléptica maligna, resposta idiossincrática rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, instabilidade autonômica e alteração da consciência. Hipertermia é geralmente um sinal precoce desta síndrome. O tratamento antipsicótico deve ser descontinuado imediatamente e instituídos terapia de suporte adequada e cuidadoso monitoramento.

Discinesia tardia

Como em todos agentes antipsicóticos, discinesia tardia pode aparecer em alguns pacientes em uso prolongado ou após a descontinuação. Esta síndrome é principalmente caracterizada por movimentos involuntários rítmicos da língua, face, boca ou maxilares. As manifestações podem ser permanentes em alguns pacientes. A síndrome pode ser mascarada quando o tratamento é reinstituído, quando há aumento na dose ou quando há a troca para outro medicamento antipsicótico. O tratamento deve ser descontinuado assim que possível.

Sintomas extrapiramidais

É comum de todos agentes antipsicóticos, a ocorrência de sintomas extrapiramidais, tais como tremor, rigidez, hipersalivação, bradicinesia, acatisia e distonia aguda.

Medicamentos antiparkinsonianos do tipo anticolinérgicos podem ser prescritos se necessário, mas não devem ser prescritos rotineiramente como medida preventiva. Se a administração concomitante de medicamentos antiparkinsonianos é requerida, esta deve ser mantida após a interrupção do tratamento com haloperidol, se sua excreção for mais rápida do que a de haloperidol a fim de evitar o desenvolvimento ou piora dos sintomas extrapiramidais. O médico precisa estar ciente quanto a um possível aumento da pressão intraocular quando anticolinérgicos, incluindo agentes antiparkinsonianos, são administrados concomitantemente com haloperidol.

Convulsões

Foi relatado que haloperidol pode provocar convulsões. Ele deve ser usado com cuidado em situações predispondo a convulsões (abstinência alcoólica e doença cerebral) e em pacientes epilépticos.

Hepatobiliares

Como haloperidol é metabolizado pelo fígado, deve-se ter cautela em pacientes com doença hepática.

Casos isolados de anormalidades na função hepática ou hepatite, mais frequentemente colestática, foram relatados.

Sistema endócrino

A tiroxina facilita a toxicidade do haloperidol. A terapia antipsicótica em pacientes com hipertiroidismo deve ser administrada apenas com bastante cautela e precisa sempre ser acompanhada por terapia para manter o estado tiroidiano.

Efeitos hormonais dos medicamentos antipsicóticos incluem: hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia, oligorreia ou amenorreia. Casos muito raros de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada de ADH foram relatados.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com haloperidol e medidas preventivas devem ser tomadas.

Considerações adicionais

Na esquizofrenia, a resposta ao tratamento pode não ser imediata. Igualmente, se o tratamento é interrompido, o reaparecimento dos sintomas pode não ser aparente por várias semanas ou meses. Sintomas de abstinência aguda incluindo náusea, vômito e insônia são raros, mesmo após interrupção abrupta de altas doses de antipsicóticos. A interrupção do tratamento deve ser gradual devido ao risco de recaídas. Como para todos os agentes antipsicóticos. O haloperidol não deve ser usado isoladamente em casos em que a depressão é predominante. Ele deve ser combinado com antidepressivos para tratar aquelas condições onde a depressão e a psicose coexistem.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O haloperidol pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente no início do tratamento e com doses maiores, redução essa que pode ser potencializada pela ingestão de bebidas alcoólicas. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Durante o tratamento, não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo haloperidol) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em severidade após o parto. Estes sintomas em recém-nascidos podem incluir agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou transtornos alimentares.

Em estudos populacionais amplos, nenhum aumento significativo nas anormalidades fetais foi associado com o uso de haloperidol. Foram descritos casos isolados de malformação fetal após exposição ao haloperidol, a maioria associados a outros medicamentos. Estudos em animais demonstraram efeito teratogênico do haloperidol. O haloperidol poderá ser usado durante a gravidez, quando os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos fetais.

Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O haloperidol é excretado no leite materno. Se a sua administração é considerada essencial para a mãe, os benefícios da amamentação devem ser balanceados com os riscos potenciais. Sintomas extrapiramidais têm sido observados em lactentes de mulheres tratadas com haloperidol.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Como os pacientes idosos são sensíveis aos efeitos de haloperidol, recomenda-se prudência na posologia a fim de se evitar efeitos secundários extrapiramidais e possíveis alterações do apetite e do sono.

Sintomas extrapiramidais têm sido observados em lactentes de mulheres tratadas com haloperidol.

Como haloperidol é metabolizado no fígado, sua utilização em pacientes com doença hepática deve ser feita com cuidado.

A administração deve também ser cautelosa em pacientes com distúrbios cardiovasculares graves.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como com outros antipsicóticos, deve-se ter cautela ao prescrever haloperidol a pacientes que utilizem medicamentos que prolonguem o intervalo QT.

O haloperidol é metabolizado por muitas vias, incluindo glicuronidação e por enzimas do sistema do citocromo P450 (particularmente CYP3A4 ou CYP2D6). A inibição destas rotas do metabolismo por outras drogas ou a diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode resultar em um aumento das concentrações de haloperidol e o aumento do risco de ocorrer eventos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QT. Em estudos farmacocinéticos, o aumento leve ou moderado da concentração de haloperidol foi relatado quando o haloperidol foi administrado concomitantemente com drogas caracterizadas como substratos ou inibidoras das isoenzimas CYP3A4 ou CYP2D6, tais como: itraconazol, nefazodona, buspirona, venlafaxina, alprazolam, fluvoxamina, quinidina, fluoxetina, sertralina, clorpromazina e prometazina. A diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode resultar no aumento da concentração do haloperidol. O aumento do QTc foi observado quando o haloperidol foi dado em associação com os inibidores metabólicos do cetoconazol (400 mg/dia) e paroxetina (20 mg/dia). Pode ser necessário reduzir a dose do haloperidol.

Deve-se ter cautela quando utilizar associações que causem desequilíbrio eletrolítico.

Efeitos de outros medicamentos sobre o haloperidol

O uso prolongado de agentes inibidores enzimáticos tais como carbamazepina, fenobarbital e rifampicina, em associação ao haloperidol, pode reduzir significativamente os níveis plasmáticos do haloperidol. Neste caso, a dose de haloperidol deverá ser readjustada, quando necessário. Após interrupção do tratamento com tais fármacos, pode ser necessária a redução das doses de haloperidol.

O valproato de sódio, medicamento sabidamente inibidor da glicuronidação, não afeta a concentração plasmática do haloperidol.

Efeito do haloperidol em outros medicamentos

Como é o caso para todos os antipsicóticos, haloperidol pode aumentar a depressão do SNC causada por outros depressores centrais, como bebidas alcoólicas, hipnóticos, sedativos e analgésicos potentes. Um aumento dos efeitos centrais foi relatado quando haloperidol é associado à metildopa.

O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos e reverter os efeitos hipotensores dos agentes bloqueadores adrenérgicos, tais como a guanetidina.

O haloperidol pode prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa.

O haloperidol é um inibidor da CYP2D6. O haloperidol inibe o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, aumentando os níveis plasmáticos destes medicamentos.

Outras formas de interação

Em raros casos os seguintes sintomas foram relatados durante uso concomitante de lídio e haloperidol: encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroleptica maligna, distúrbios do tronco cerebral, síndrome cerebral aguda e coma. Muitos destes sintomas foram reversíveis. Não está estabelecido ainda se estes casos representam uma entidade clínica distinta.

De qualquer forma, recomenda-se que naqueles pacientes que estejam sendo tratados concomitantemente com lídio e haloperidol, o tratamento seja interrompido imediatamente no caso de ocorrência de tais sintomas.

Antagonismo ao efeito anticoagulante da fenidiona foi relatado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C); proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após aberto válido por 3 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: líquido límpido, incolor a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

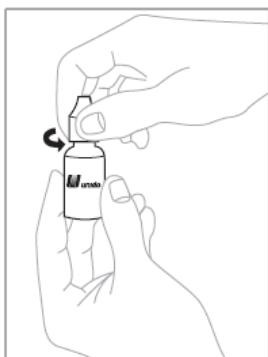
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

As doses sugeridas a seguir são doses médias e devem ser adequadas de acordo com a resposta do paciente. Frequentemente, isto implica em titulação da dose para cima na fase aguda e redução gradual na fase de manutenção, a fim de determinar a dose mínima eficaz. Doses maiores devem ser administradas apenas em pacientes que não respondem bem às doses menores.

O haloperidol solução oral é fornecido em um frasco gotejador e é aberto da seguinte forma:

(1) romper o lacre da tampa girando em sentido anti-horário:



(2) virar o frasco até a posição indicada para iniciar o gotejamento:



O haloperidol solução oral poderá ser administrado junto às refeições ou entre elas. As gotas podem ser dissolvidas em uma pequena quantidade de água ou de suco de frutas.

Os estudos clínicos preconizam as seguintes doses:

- Administração oral

Adultos

Dose inicial de 0,5 a 2 mg, 2 a 3 vezes ao dia, podendo ser aumentada progressivamente em função da resposta terapêutica e da tolerabilidade.

Dose de manutenção, entre 1 e 15 mg ao dia, deve contudo ser reduzida até o nível mais baixo de efetividade.

Pacientes idosos geralmente requerem doses menores.

Pacientes gravemente perturbados ou inadequadamente controlados podem requerer, às vezes, posologia mais elevada. Em alguns casos a resposta ótima pode exigir dose diária acima de 100 mg, principalmente em pacientes de alta resistência. Entretanto, não está demonstrada a segurança de tais doses em administração prolongada.

Crianças

0,1 mg (1 gota)/3 kg de peso, duas vezes ao dia por via oral, podendo ser ajustada, se necessário.

Se o paciente perder uma dose, ele deve tomar a próxima dose e continuar o tratamento normalmente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de haloperidol, com base na avaliação abrangente das informações disponíveis de evento adverso. Uma relação causal com o haloperidol não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversas observadas dos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo – reações adversas relatadas com incidência $\geq 1\%$.

A segurança de haloperidol (2-20 mg/dia) foi avaliada em 566 indivíduos (dos quais 284 foram tratados com haloperidol, 282 receberam placebo) que participaram de 3 estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, dois para o tratamento de esquizofrenia e o terceiro no tratamento do distúrbio bipolar.

As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol nestes estudos estão na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com haloperidol em três estudos duplo-cegos, paralelos, controlados por placebo, com haloperidol

| Sistemas/Classes de órgãos | haloperidol (n=284) % | Placebo (n=282) % |
|--|-----------------------|-------------------|
| Reações adversas | | |
| Distúrbios do sistema nervoso central | | |
| Distúrbios extrapiramidais | 34,2 | 8,5 |
| Hipercinesia | 10,2 | 2,5 |
| Tremor | 8,1 | 3,6 |
| Hipertonia | 7,4 | 0,7 |

| | | |
|------------------------------------|-----|-----|
| Distonia | 6,3 | 0,4 |
| Sonolência | 5,3 | 1,1 |
| Bradicinesia | 4,2 | 0,4 |
| Distúrbios oftalmológicos | | |
| Distúrbios visuais | 1,8 | 0,4 |
| Distúrbios gastrintestinais | | |
| Constipação | 4,2 | 1,8 |
| Boca seca | 1,8 | 0,4 |
| Hipersecreção salivar | 1,2 | 0,7 |

Dados de estudos controlados com comparador ativo – reações adversas relatadas com incidência ≥ 1%.

Dezesseis estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo foram selecionados para determinar a incidência das reações adversas. Nestes 16 estudos, 1.295 indivíduos foram tratados com 1-45 mg/dia de haloperidol para o tratamento da esquizofrenia. As reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com haloperidol, observadas nos estudos clínicos controlados com comparador ativo estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por ≥1% dos indivíduos tratados com haloperidol nos 16 estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo, de haloperidol

| Sistemas/Classes de órgãos | haloperidol (n=1.295) % |
|--|-------------------------|
| Reações adversas | |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Tontura | 4,8 |
| Acatisia | 2,9 |
| Discinesia | 2,5 |
| Hipocinesia | 2,2 |
| Dicinesia tardia | 1,62 |
| Distúrbios oftalmológicos | |
| Crise oculógira | 1,24 |
| Distúrbios vasculares | |
| Hipotensão ortostática | 6,6 |
| Hipotensão | 1,47 |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas | |
| Disfunção erétil | 1,0 |
| Investigações | |
| Aumento de peso | 7,8 |

Dados de estudos controlados por placebo e com comparador ativo – reações adversas relatadas com incidência < 1%.

Reações adversas adicionais que ocorreram em < 1% dos indivíduos tratados com haloperidol em qualquer um dos estudos clínicos anteriormente mencionados estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com haloperidol no estudo clínico controlado com placebo ou comparador

| | |
|--|--|
| Distúrbios endócrinos | |
| Hiperprolactinemia | |
| Distúrbios psiquiátricos | |
| Diminuição da libido | |
| Perda da libido | |
| Inquietação | |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Disfunções motoras | |
| Contração muscular involuntária | |
| Síndrome neuroléptica maligna | |
| Nistagmo | |
| Parkinsonismo | |
| Sedação | |
| Distúrbios oftalmológicos | |
| Visão embagaçada | |
| Distúrbios cardíacos | |
| Taquicardia | |
| Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético | |
| Trismo | |
| Torcicolo | |
| Rigidez muscular | |
| Espasmo muscular | |
| Rigidez musculoesquelética | |
| Contração muscular | |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas | |
| Amenorreia | |
| Desconforto nas mamas | |
| Dor nas mamas | |
| Galactorreia | |
| Dismenorreia | |
| Disfunção sexual | |
| Distúrbios menstruais | |

Menorragia

Distúrbios gerais e condições no local da aplicação

Distúrbios da marcha

Dados pós-comercialização

Eventos adversos inicialmente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização com haloperidol estão apresentados a seguir, por frequência da categoria estimada a partir de taxas de relatos espontâneos. A revisão pós-comercialização foi baseada na revisão de todos os casos que foram relatados com o uso de haloperidol (em ambos haloperidol e decanoato de haloperidol).

Reação muito rara (< 1/10.000), incluindo casos isolados:

- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia.
- Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade.
- Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
- Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemias.
- Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão e insônia.
- Distúrbios do sistema nervoso: convulsão e cefaleia.
- Distúrbios cardíacos: *Torsade de Pointes*, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrassístole.
- Distúrbios do mediastino, respiratório e torácico: broncoespasmo, laringoespasmo, edema de laringe, dispneia.
- Distúrbios gastrintestinais: vômito e náusea.
- Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, hepatite, colestase, icterícia, anormalidade no teste da função hepática.
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: vasculite leucocitoclástica, dermatite esfoliativa, urticária, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, prurido, hiperidrose.
- Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.
- Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome neonatal de retirada do medicamento.
- Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: priapismo e ginecomastia.
- Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: morte súbita, edema de face, edema, hipotermia e hipertermia.
- Investigações: prolongamento do intervalo QT, perda de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Geralmente, os sintomas de superdose de haloperidol constituem uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e reações adversas já referidas, predominando as reações graves do tipo extrapiramidal, hipotensão e sedação. A reação extrapiramidal é manifestada por rigidez muscular e por tremor generalizado ou localizado. Pode ocorrer hipertensão, em vez de hipotensão.

Em casos extremos, o paciente pode apresentar-se comatoso, com depressão respiratória e hipotensão, às vezes grave o suficiente para determinar um estado de choque. Existe também um risco de arritmias ventriculares possivelmente associadas a um prolongamento do intervalo QT.

Tratamento

Como não existem antídotos específicos, o tratamento é principalmente de suporte. A eficácia de carvão ativado em caso de superdose com haloperidol solução oral não foi estabelecida.

Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser restabelecidas através do uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal.

ECG e sinais vitais devem ser monitorizados até que estejam normais. Arritmias cardíacas severas deverão ser tratadas com medidas antiarrítmicas adequadas.

Hipotensão e colapso circulatório devem ser controlados com infusão de soro, plasma ou albumina concentrada e agentes vasopressores (dopamina, noradrenalina). Não utilizar adrenalina, que pode causar hipotensão grave quando usada com haloperidol. Em casos de reações extrapiramidais importantes, administrar medicação antiparkinsoniana por via parenteral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

Registro MS – 1.0497.1208

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Coronel Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-000

CNPJ 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas

CRF-SP n° 49136

Fabricado na unidade fabril:

Trecho 1, Conjunto 11, Lote 6/12

Polo de Desenvolvimento JK

Brasília – DF – CEP: 72549-555

CNPJ: 60.665.981/0007-03

Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------------------------|--|--|---------------------------------|--|-------------------|--|--------------------|----------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de Bula | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/05/2015 | Gerado no momento do expediente | 10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 11/05/2015 | Gerado no momento do expediente | 10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | 11/05/2015 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUEM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE | VP VPS | Solução oral 2 mg/mL |
| 16/07/2014 | 0569171/14-1 | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/07/2014 | 0569171/14-1 | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 16/07/2014 | Versão inicial | VP VPS | Solução oral 2 mg/mL |

