

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

HALOPERIDOL 10 PRODES Comprimidos

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

HALOPERIDOL 10 PRODES Comprimidos

Por comprimido:

Haloperidol (DCI).....10 mg

Tartrazina.....0,05 mg

Excipientes (ver apartado 6.1)

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales

Por ml:

Haloperidol (DCI).....2 mg

Excipientes (ver apartado 6.1)

El gotero dosifica 20 gotas por ml, por lo que cada gota contiene 0,1 mg de haloperidol.

3. FORMA FARMACÉUTICA

HALOPERIDOL 10 PRODES Comprimidos: Comprimidos planos, con ranura central en la cara superior e inferior lisa, de 10 mg para su administración por vía oral.

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales: Gotas orales en solución, con 2 mg/ml, para su administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Comprimidos de 10 mg:

- Esquizofrenia crónica que no responda a la medicación antipsicótica normal, fundamentalmente en pacientes menores de 40 años.
- Tratamiento de las psicosis agudas y crónicas.

Gotas orales:

Psiquiatría: tratamiento sintomático coadyuvante de la ansiedad grave; agitaciones psicomotoras de cualquier etiología: estados maníacos, *delirium tremens*. Estados psicóticos agudos y crónicos: delirio crónico, delirios paranoide y esquizofrénico. Movimientos anómalos: tics motores, tartamudeo y síntomas del síndrome de Gilles de la Tourette y corea.

Gastroenterología: vómitos de origen central o periférico, hipo persistente.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis requerida por cada paciente es muy variable. Como ocurre con otros antipsicóticos la dosis debe individualizarse de acuerdo con las necesidades y la respuesta de cada paciente,

realizando ajustes de la dosis hasta alcanzar el control terapéutico óptimo. En caso de fracaso terapéutico no prolongar el tratamiento durante un intervalo de tiempo superior a 1 mes.

Para determinar la dosis inicial debe tenerse en cuenta la edad del paciente, la severidad de la enfermedad, la respuesta previa a otros fármacos antipsicóticos, la existencia de patología subyacente o la utilización concomitante de otros fármacos. En general, los niños, ancianos, pacientes debilitados o con antecedentes de reacciones adversas a otros antipsicóticos requieren una menor dosis del fármaco y un ajuste más gradual de la dosis para obtener la respuesta óptima. Se aconseja la suspensión gradual de tratamientos prolongados para evitar el riesgo de síndrome de retirada o rápida recaída en la enfermedad.

Los comprimidos deberán tragarse enteros (sin masticarlos) a la dosis recomendada por el médico, acompañados de algún líquido (no alcohólico), después de las comidas.

Adultos

Dosis inicial: la dosis inicial recomendada en adultos con síntomas moderados, en ancianos o en pacientes debilitados es de 0,5 a 2 mg dos o tres veces al día. En adultos con síntomas severos y/o trastornos crónicos o resistentes se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 3 a 5 mg dos o tres veces al día. En ocasiones, se requieren dosis más altas para obtener una respuesta terapéutica rápida. **La dosis de mantenimiento** es de 1-15 mg diarios repartidos en 2 ó 3 tomas al día.

En la esquizofrenia crónica o en el tratamiento de la psicosis aguda, las dosis necesarias son superiores a las indicadas anteriormente para el resto de las indicaciones. La dosis inicial recomendada es de 15 mg/día que se puede incrementar un 50% cada semana hasta la desaparición de los síntomas. En los casos especialmente resistentes esta dosis puede alcanzar los 60-100 mg/día repartida en 2-3 tomas diarias. No existen suficientes datos clínicos que demuestren la seguridad de la utilización a largo plazo de dosis superiores a 100 mg/día.

Niños

La dosis recomendada en niños es de 0,05 mg/kg/día. En niños mayores de 5 años la dosis media es de 0,5 mg/12 h (5 gotas dos veces al día) y en menores de 5 años es de 0,25 mg/12 h (aprox. 2 gotas dos veces al día). En caso necesario, la dosis se puede ajustar de forma similar a la descrita en adultos.

4.3. Contraindicaciones

- Pacientes con depresión severa del sistema nervioso central o estados comatosos.
- Hipersensibilidad a haloperidol o cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Administración simultánea de bebidas alcohólicas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El haloperidol debe administrarse con precaución en las siguientes situaciones:

- Pacientes en tratamiento con litio (Ver apartado **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).
- Pacientes con enfermedad cardiovascular severa, debido al riesgo de hipotensión y/o desencadenamiento de dolor anginoso. En caso de ser necesario un tratamiento vasopresor, no debe utilizarse adrenalina debido a que el haloperidol antagoniza su actividad y puede producir hipotensión paradójica.
- Pacientes con historia conocida de epilepsia y otras alteraciones predisponentes a las convulsiones, debido a que el haloperidol puede disminuir el umbral convulsivo. Si estuviera

indicado debe mantenerse concomitantemente un tratamiento anticonvulsivante adecuado.

- Pacientes hipertiroideos con tirotoxicosis debido al riesgo de neurotoxicidad (rigidez, incapacidad para la marcha o el habla) en estos pacientes durante el tratamiento con antipsicóticos.
- Pacientes con antecedentes de síndrome neuroléptico maligno debido a que se han descrito recurrencias con la reintroducción del tratamiento antipsicótico.
- Pacientes diagnosticados de un trastorno bipolar: la administración de haloperidol puede favorecer la aparición de un episodio depresivo.
- En los pacientes que requieran un tratamiento con antiparkinsonianos para el control de los efectos extrapiramidales ocasionados por haloperidol puede ser necesario continuar la administración del fármaco antiparkinsoniano durante un periodo de tiempo después de la suspensión del haloperidol para prevenir la reaparición de estos síntomas.
- No se aconseja la conducción de vehículos ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión durante el tratamiento.
- No se recomienda la exposición al sol durante el tratamiento ya que pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad
- Por sus efectos anticolinérgicos pueden agravarse patologías como el glaucoma de ángulo cerrado, la hipertrofia prostática o la retención urinaria.

El haloperidol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: incremento de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, gamma-glutamilttransferasa, litio, prolactina, TSH-RH y testosterona. Incremento o disminución de TSH. La administración de haloperidol puede interferir con los resultados de los electrocardiogramas, produciéndose una prolongación del intervalo QT y cambios compatibles con los descritos en las *torsades de pointes*.

Grupos especiales de pacientes

Se recomienda extremar la precaución en los niños (fundamentalmente si existe una infección aguda o deshidratación) ya que la aparición de reacciones distónicas graves es especialmente importante en esta edad. Puesto que haloperidol se metaboliza en el hígado, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad hepática, ajustando la dosis según el grado de funcionalismo hepático. Asimismo, debe administrarse con precaución en pacientes ancianos debido a su mayor sensibilidad a la sedación e hipotensión, así como en enfermedades cardiovasculares graves y en la insuficiencia renal. En este último grupo de pacientes, se recomienda ajustar la dosis de haloperidol en base al grado de disfunción renal.

El ajuste de la dosis de haloperidol en estos grupos especiales de pacientes se realizará según criterio clínico.

Advertencias sobre excipientes

HALOPERIDOL 10 PRODES COMPRIMIDOS contiene tartrazina, que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluida el asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Fármacos depresores del S.N.C.: el haloperidol puede potenciar los efectos de otros depresores del S.N.C. como opiáceos, barbitúricos, anestésicos y alcohol.
- Litio: aunque en raras ocasiones, se ha descrito la aparición de un síndrome encefalopático agudo tras la utilización concomitante de litio y haloperidol, fundamentalmente cuando la concentración sérica de litio es elevada. La administración simultánea con litio puede producir fiebre y alteraciones neuromusculares con deterioro del estado de conciencia.

- Anticoagulantes: se ha descrito que haloperidol antagoniza la actividad anticoagulante de la fenidiona.
- Anticolinérgicos: el tratamiento concomitante con haloperidol y fármacos anticolinérgicos, entre los cuales se incluyen antiparkinsonianos, puede producir un incremento de la presión intraocular.
- Metildopa: se ha descrito la aparición de demencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante con metildopa y haloperidol.
- Difenilhidantoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina y tabaco: inducen el metabolismo microsómico del haloperidol, con un incremento de su aclaramiento y una disminución de las concentraciones plasmáticas de este fármaco.
- Levodopa: se antagonizan mutuamente los efectos de haloperidol y levodopa.
- Anfetaminas: los efectos estimulantes de las amfetaminas pueden disminuir debido al bloqueo alfaadrenérgico del haloperidol. El efecto antipsicótico del haloperidol también puede disminuir si se administra simultáneamente con amfetaminas.
- Epinefrina: la administración simultánea puede bloquear los efectos alfaadrenérgicos de la epinefrina, pudiendo dar lugar a hipotensión y taquicardia graves.
- Fármacos que producen reacciones extrapiramidales: pueden aumentar la frecuencia y la gravedad de los efectos extrapiramidales asociados al haloperidol.
- El haloperidol puede potenciar la toxicidad de diazóxido así como el efecto y la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos.
- Alcohol etílico: se ha registrado una potenciación de su toxicidad y posible aparición de hipotensión.
- Fluoxetina: se ha visto una potenciación mutua de toxicidad, con aparición de síntomas extrapiramidales.

4.6. Embarazo y lactancia

Algunos estudios realizados en roedores han demostrado un aumento de la incidencia de resorción fetal, retraso en alumbramiento y muerte neonatal con dosis de 2 a 20 veces superiores a la dosis máxima habitual para humanos de haloperidol.

No se han realizado estudios controlados con haloperidol en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han descrito casos de malformaciones de extremidades (focomelia) en la descendencia de mujeres tratadas con haloperidol y otros fármacos potencialmente teratogénicos durante el primer trimestre de gestación. Aunque la relación causal con el fármaco no ha sido establecida, sólo se administrará haloperidol a mujeres gestantes si es claramente necesario y el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

El haloperidol se excreta en la leche materna, por lo que la lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con haloperidol debido al riesgo de aparición de efectos extrapiramidales en el recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

El haloperidol puede producir un deterioro de las habilidades físicas y/o mentales requeridas para realizar determinadas actividades, por lo que los pacientes en tratamiento con haloperidol deben abstenerse de conducir o utilizar maquinaria peligrosa.

4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad de haloperidol es similar al de otros antipsicóticos típicos (fenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas, difenilbutilpiperidinas). En general, los acontecimientos adversos son frecuentes aunque de intensidad moderada, pudiendo interferir con el cumplimiento terapéutico por parte de paciente. La mayoría de estos acontecimientos derivan del propio mecanismo de acción.

S.N.C.: son las más frecuentes.

- Alteraciones extrapiramidales (parkinsonismo, acatisia, distonía) (10-25%): la frecuencia y severidad de estas alteraciones suelen estar relacionadas con la dosis y el inicio del tratamiento, revertiendo al disminuir la dosis o con el tratamiento con fármacos anticolinérgicos o antiparkinsonianos. No obstante, en ocasiones, pueden presentarse con dosis bajas o persistir en el tiempo, por lo que puede ser necesaria la interrupción del tratamiento.

Como sucede con otros antipsicóticos, el tratamiento con haloperidol puede producir un síndrome neuroléptico maligno (<1%) caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, alteraciones mentales e inestabilidad autónoma que requiere la retirada inmediata del fármaco y la administración de un tratamiento de soporte intensivo.

- Discinesia tardía (<1%): consiste en la aparición de movimientos rítmicos involuntarios de la cara, ojos, lengua, boca o mandíbula que se pueden acompañar de movimientos involuntarios del tronco y extremidades. Este síndrome que puede ser irreversible se ha descrito, fundamentalmente, durante la administración prolongada del haloperidol y en pacientes ancianos, principalmente mujeres, que reciben dosis altas de este fármaco.
- Convulsiones tónico-clónicas (<1%): el tratamiento con antipsicóticos puede favorecer la aparición de anomalías en el electroencefalograma y una disminución del umbral de convulsiones, fundamentalmente en pacientes con antecedentes de epilepsia, afectación del sistema nervioso central, alteraciones electroencefalográficas, convulsiones inducidas por un tratamiento farmacológico o tratamiento anticonvulsivante previo. Este riesgo de aparición de convulsiones se incrementa en relación con el inicio del tratamiento, las modificaciones bruscas de la pauta de dosificación, la administración de dosis elevadas y/o el tratamiento combinado de diversos fármacos antipsicóticos. La posibilidad de aparición de convulsiones secundarias a estos fármacos está relacionada con el potencial efecto sedante de estos fármacos. Debido a la menor potencia para la inducción de sedación y, por lo tanto, de aparición de convulsiones secundarias a la administración de haloperidol este fármaco se ha recomendado como tratamiento antipsicótico en los pacientes con un elevado riesgo de convulsiones.
- Otras reacciones adversas neurológicas: frecuencia 10-25%: somnolencia, sedación; frecuencia 1-9%: mareos, insomnio.

Alteraciones hematológicas: los pacientes en tratamiento con haloperidol pueden presentar leucopenia o leucocitosis (1-9%) que suelen ser de intensidad moderada y reversible; anemia y linfomonocitosis. La agranulocitosis es rara (<1%) y se ha descrito con el tratamiento combinado de haloperidol. En los pacientes que reciben un tratamiento crónico con haloperidol se recomienda la realización de controles analíticos periódicos para detectar la potencial aparición de estas alteraciones analíticas.

Alteraciones endocrino-metabólicas (<1%): galactorrea, mastodinia, ginecomastia, modificación de la libido, impotencia, hiperglucemia, hipoglucemia, hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Alteraciones cardiovasculares (<1%): taquicardia, hipotensión e hipertensión. Raramente se han descrito alteraciones del ritmo cardíaco como prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* en relación con la administración de dosis elevadas de haloperidol.

Alteraciones gastrointestinales (10-25%): anorexia, diarrea, hipersalivación, dispepsia, náuseas y vómitos.

Alteraciones hepatobiliares (1-9%): disfunción hepática con ictericia y eosinofilia en la que se sugiere la implicación de una reacción de hipersensibilidad al haloperidol. El inicio de esta afectación hepática poco frecuente se suele producir durante las cuatro primeras semanas de tratamiento, pudiendo persistir los síntomas varios meses después de la interrupción de este fármaco.

Alteraciones dermatológicas (1-9%): lesiones maculopapulares y acneiformes, fotosensibilidad y alopecia.

Alteraciones de la visión: cataratas y retinopatía.

4.9. Sobredosificación

En caso de sobredosificación los síntomas consisten, principalmente, en la aparición de reacciones extrapiramidales severas, hipotensión y sedación. También se ha descrito la aparición de coma con depresión respiratoria e hipotensión, prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular atípica (*torsades de pointes*).

El tratamiento de la sobredosificación por haloperidol es sintomático y de mantenimiento. Debe realizarse un vaciado gástrico mediante lavado o inducción de la emesis y a continuación administrar carbón activado. Mantener la permeabilidad de las vías respiratorias, contrarrestar la hipotensión y el shock mediante el uso de líquidos intravenosos, albúmina concentrada o plasma. Se pueden administrar vasopresores como la norepinefrina, pero no la epinefrina debido a que puede producir una hipotensión paradójica, y fármacos anticolinérgicos o antiparkinsonianos para el control de los síntomas extrapiramidales.

No existe un antídoto para la sobredosificación por haloperidol. La diálisis no es eficaz para eliminar el exceso de haloperidol en la circulación sistémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Neurolépticos, código ATC: N05A D01.

El haloperidol es un fármaco antipsicótico o neuroléptico típico, perteneciente al grupo de las butirofenonas. Posee una elevada potencia antipsicótica y antiemética, con escasa capacidad para producir sedación y signos de bloqueo alfaadrenérgico.

Haloperidol actúa antagonizando los receptores centrales y periféricos de la dopamina, siendo parcialmente selectivo para los receptores D₂. La unión a los receptores D₂, principalmente en el cuerpo estriado, produce los principales efectos farmacológicos

del haloperidol que se relaciona con un aumento temporal en la concentración del metabolito de la dopamina en el líquido cefalorraquídeo. El haloperidol presenta también propiedades antieméticas debido al antagonismo de los receptores de la dopamina en la zona gatillo quimiorreceptora del nervio vago.

El haloperidol tiene una potente actividad antagonista de los receptores opiáceos o centrales y posee una leve actividad antagonista de los receptores colinérgicos muscarínicos, receptores histamínicos H₁, receptores alfaadrenérgicos y serotoninérgicos (5-HT_{1A} y 5-HT₂).

Al igual que otros fármacos neurolépticos el haloperidol produce sedación sin sueño, con un estado de tranquilidad, controla la agresividad mientras que las alucinaciones y los delirios desaparecen gradualmente. Estos efectos se deben fundamentalmente al antagonismo de la dopamina aunque las acciones en otros receptores como los histamínicos H₁ pueden potenciar estas acciones.

El haloperidol tiene efectos sobre determinados índices neuroendocrinos debido, fundamentalmente al bloqueo de los receptores dopaminérgicos a nivel hipotalámico e hipofisario. El haloperidol incrementa la secreción de prolactina en humanos, apoyando la hipótesis de que la dopamina es la hormona que inhibe la liberación de prolactina en el hipotálamo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El haloperidol se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad media del 60-65%. El haloperidol se distribuye a todos los tejidos y rápidamente alcanza una concentración adecuada en el sistema nervioso central, con un volumen de distribución de 20 l/kg. La concentración máxima de haloperidol tras su administración por vía oral se alcanza a las 2-6 horas (t_{max}), siendo la concentración terapéutica de haloperidol de 5 a 20 µg/l.

Después de la administración por vía oral el haloperidol sufre un metabolismo de primer paso del 40%. La principal vía de metabolismo implica una N-desalquilación oxidativa que produce metabolitos piperidínicos y el ácido 4-fluorobenzoilpropiónico. El haloperidol también presenta un metabolismo reversible a haloperidol reducido que es menos activo, con una actividad aproximadamente del 25% con respecto a la del producto original. El aclaramiento del haloperidol reducido es similar al del haloperidol ($11,8 \pm 2,9$ ml/min/kg) aunque el volumen de distribución y la semivida de eliminación (67 ± 51 horas) son superiores a las del haloperidol, por lo que la semivida de eliminación plasmática de haloperidol incrementa con la administración de dosis repetidas (de 3 a 10 días). La unión a proteínas de haloperidol es del 92%.

Haloperidol se excreta fundamentalmente por vía renal (45%), en las heces (15%) y una pequeña cantidad por vía biliar. Menos del 1% de haloperidol inalterado se elimina por vía renal. La semivida de eliminación plasmática de haloperidol oscila ente 10-38 horas. Después de múltiples dosis la semivida aparente puede ser superior y se caracteriza por una cinética multiexponencial.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Haloperidol no ha demostrado un potencial mutagénico en el test de Ames. Aunque la administración crónica de fármacos antipsicóticos que producen un aumento de la secreción y liberación de prolactina se ha relacionado con un incremento de neoplasias mamarias en roedores, ni los ensayos clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración a largo plazo de estos fármacos y un aumento en la incidencia de tumores mamarios en humanos.

No obstante, y debido a que aproximadamente una tercera parte de los tumores mamarios malignos son dependientes de la prolactina, el haloperidol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

HALOPERIDOL 10 PRODES Comprimidos: Almidón de maíz, tartrazina (E-102), indigotina (E-132), esencia de anís, estearato de magnesio, fosfato cálcico dibásico.

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales: Ácido láctico, parahidroxibenzoato de metilo (E-218), parahidroxibenzoato de propilo (E-216) y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales: Conservar protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

HALOPERIDOL 10 PRODES Comprimidos: Envase conteniendo 30 comprimidos en blisters de aluminio/PVC con 10 comprimidos en cada blister.

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales: frasco de polietileno blanco traslúcido provisto de gotero, conteniendo 15 ml y 30 ml. de solución.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.

Polígono Ind. Colón II

Venus, 72

08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO

HALOPERIDOL 10 PRODES Comprimidos: 55.576

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales: 33.488

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

HALOPERIDOL 10 PRODES Comprimidos: 07/09/1981

HALOPERIDOL PRODES Gotas orales: 22/02/1960

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2002