

BULA (CCDS0812)

Haldol[®] comprimidos/ solução oral/ solução injetável
haloperidol

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg ou 5 mg em embalagens com 20 comprimidos.

USO ORAL

Solução oral em embalagens com frasco conta-gotas de 30 mL de solução oral.

USO ORAL

Solução injetável em embalagens com 5 ampolas de 1 mL de solução injetável.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido branco contém 1 mg de haloperidol.

Excipientes: amido, lactose, óleo vegetal hidrogenado, sacarose e talco.

Cada comprimido azul contém 5 mg de haloperidol.

Excipientes: amido, corante azul indigotina, lactose, óleo vegetal hidrogenado e talco.

Cada mL (20 gotas) da solução oral contém 2 mg de haloperidol (1 gota contém 0,1 mg de haloperidol).

Excipientes: ácido láctico, água purificada e metilparabeno.

Cada mL da solução injetável contém 5 mg de haloperidol.

Excipientes: ácido láctico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Haldol[®] não exerce sua ação completa logo após as primeiras doses. Os benefícios são mais amplamente observados após duas a três semanas de tratamento contínuo. Para os sintomas de agitação e agressividade é possível obter melhora logo após as primeiras doses. O tratamento com **Haldol**[®] poderá produzir sintomas desconfortáveis que podem não justificar sua interrupção. Neste caso, consulte o médico.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Haldol[®] é indicado para o alívio de transtornos do pensamento, de afeto e do comportamento como:

- acreditar em idéias que não correspondem à realidade (delírios);
- desconfiança não usual;
- ouvir ou ver ou sentir coisa que não está presente (alucinações);
- confusão (algumas vezes associada ao alcoolismo);
- agitação psicomotora.

Além disso, **Haldol**[®] é indicado para tratar movimentos incontrolados como:

- tiques;
- soluços;
- náusea e vômito.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Haldol[®] não deve ser tomado por:

- pacientes portadores de Doença de Parkinson;
- pessoas que apresentam sonolência e lentidão decorrentes de doença ou do uso de medicamentos ou bebidas alcoólicas;
- pacientes com sensibilidade exacerbada (alérgicos) ao haloperidol ou aos excipientes (componentes) da formulação.

Advertências

Se você tiver sofrido ou estiver sofrendo de alguns dos seguintes sintomas, informe seu médico. Ele pode querer acompanhar seu caso mais de perto:

- problema cardíaco ou histórico familiar de problemas cardíacos ou se estiver tomando alguma medicação para o coração;
- depressão;
- problemas no fígado;
- epilepsia ou qualquer outra condição que possa causar convulsões (por exemplo, durante o tratamento de problemas alcoólicos);
- atividade aumentada das glândulas tireóides (hipertireoidismo);
- coágulos de sangue, ou um histórico familiar de coágulos sanguíneos. Foram observados coágulos sanguíneos nos pulmões e pernas em pacientes que tomam medicamentos antipsicóticos.

Seu médico pode querer checar regularmente sua condição durante o tratamento com **Haldol**[®].

Haldol[®] injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas.

Haldol[®] pode produzir sonolência o que pode reduzir a sua capacidade de atenção. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e Amamentação

Se você está grávida ou planeja engravidar, informe seu médico, ele decidirá se você pode tomar **Haldol**[®].

Informe ao médico se você está amamentando, pois **Haldol**[®] passa para o leite materno. Ele decidirá se você pode tomar **Haldol**[®].

Tremor, rigidez muscular, fraqueza, sonolência, agitação, problemas respiratórios ou dificuldade em amamentar podem ocorrer em recém-nascidos de mães que utilizaram **Haldol**[®] durante o último trimestre de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica.

Atenção: Haldol® comprimidos contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Precauções

Caso haja necessidade de interromper o tratamento, faça-o de modo gradual, durante vários dias. A interrupção repentina do tratamento pode causar alguns efeitos indesejáveis, tais como náusea e vômito.

Interações Medicamentosas

Você deve evitar ingerir bebidas alcoólicas se estiver tomando **Haldol®**.

Haldol® pode alterar os efeitos de alguns medicamentos, como por exemplo:

- medicamentos que lentificam (tornam lentas, retardam) suas reações: soníferos, tranquilizantes e alguns analgésicos potentes;
- medicamentos para depressão;
- medicamentos para pressão alta; tais como: metildopa e guanetidina;
- aconselha-se cautela ao tomar **Haldol®** com outros medicamentos, como diuréticos, que podem diminuir o potássio e magnésio;
- medicamentos para epilepsia; tais como: carbamazepina, fenobarbital e rifampicina;
- medicamentos para Doença de Parkinson, tais como levodopa;
- medicamentos utilizados no tratamento de transtorno bipolar, tais como lítio;
- anticoagulantes como a fenidina;
- medicamentos que alteram o resultado do eletrocardiograma tais como: cetoconazol ou paroxetina;
- medicamentos que podem alterar a concentração de haloperidol, tais como: itraconazol, nefazodona, buspirona, venlafaxina, alprazolam, fluvoxamina, quinidina, fluoxetina, sertralina, clorpromazina, prometazina.

Informe seu médico se você está tomando algum destes medicamentos ou qualquer outro medicamento.

Seu médico decidirá quais os medicamentos que você poderá tomar junto com **Haldol®**.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto Físico

Haldol[®] está disponível na forma de comprimidos (**Haldol**[®] 1 mg: comprimidos circulares brancos, **Haldol**[®] 5 mg: comprimidos circulares azuis), gotas (solução límpida e incolor) e solução injetável (solução límpida e incolor).

Características Organolépticas

Não se aplica.

Dosagem

Haldol[®] deverá ter sua dose média diária ajustada segundo a gravidade de cada caso e a sensibilidade individual do paciente, a critério médico.

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 tolerância.

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

Administração Parenteral

Haldol[®] injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Indicada nos estados agudos de agitação psicomotora ou quando a via oral é impraticável. Injete de 2,5 a 5 mg por via intramuscular. Repita após cada hora, se necessário, embora intervalos de 4 a 8 horas sejam satisfatórios. Tão logo seja possível, esta via será substituída pela via oral.

Como Usar

Você poderá tomar **Haldol**[®] (comprimidos e gotas) junto com as refeições ou entre elas. Os comprimidos podem ser ingeridos junto com um pouco de água. As gotas podem ser dissolvidas em uma pequena quantidade de água ou de suco de frutas.

Importante! Demora algum tempo antes de você sentir os efeitos completos do medicamento. Somente se o seu médico permitir, você pode parar de tomar Haldol[®], se você parar sem o consentimento do seu médico, seu problema pode retornar. Se o seu médico solicitar que você pare o tratamento, você deve fazer de forma gradual, principalmente se você estiver tomando altas doses. Parar o tratamento repentinamente pode causar alguns efeitos indesejáveis, tais como: náusea e vômito. Desta forma, mantenha o contato com o seu médico no momento que você parar o seu tratamento.

Se você esquecer de tomar uma dose do medicamento, tome a próxima dose e continue o tratamento normalmente.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Abaixo estão listados os eventos adversos (também chamados de reações adversas ao medicamento) relacionados ao tratamento com **Haldol®**.

- anormalidades da coordenação ou movimentos involuntários dos músculos (também conhecidos como sintomas extrapiramidais), que incluem movimentos lentos, rígidos ou espasmódicos dos membros, pescoço, face, olhos ou boca e língua que podem resultar em postura involuntária ou expressões faciais atípicas;
- movimentação excessiva e atípica do corpo e membros;
- dor de cabeça;
- agitação, dificuldade em pegar no sono ou permanecer dormindo, sentimento de tristeza ou depressão;
- após tratamento prolongado, a doença pode incluir contração da língua, face, boca ou maxila possivelmente com movimentos lentos e coreiformes da língua e boca, com redução da habilidade de abrir a boca completamente, todos podem não desaparecer mesmo após a interrupção do tratamento;
- anormalidades adicionais da coordenação ou movimentos involuntários dos músculos tais como: movimento espático dos olhos para uma posição fixa, geralmente para cima, movimentos lentos, movimentos espasmódicos, tremor, rigidez muscular, contração muscular causada por movimentos repetidos e rígidos ou postura anormal e expressões faciais, anormalidades no jeito de andar, dificuldade em permanecer sentado;
- tontura;
- sono excessivo;
- anormalidades na visão;
- constipação, náusea, vômito, aumento na produção de saliva, boca seca;
- diminuição da pressão sanguínea (hipotensão), anormalidade da pressão sanguínea perceptível ao levantar ou alterar a posição do corpo;
- anormalidades nos testes sanguíneos do fígado;
- erupções cutâneas;
- dificuldade em urinar;
- impotência ou disfunção erétil;
- aumento ou perda de peso, não intencionais;
- reações alérgicas, que podem incluir urticária ou inchaço da face;

- agitação, confusão, anormalidades do pensamento, perda ou diminuição da vontade sexual ou da libido;
- contrações involuntárias dos músculos, ou condições como a Doença de Parkinson;
- sedação;
- convulsões;
- redução anormal dos movimentos do corpo;
- espasmo ou contração rígida dos membros e dos músculos da mandíbula e pescoço;
- visão embaçada;
- batimentos cardíacos acelerados;
- desconforto ao respirar (respiração encurtada), falta de ar;
- inflamação hepática (hepatite), excesso de bile no sangue causando amarelamento da pele, gengivas e olhos (conhecida como icterícia);
- coceira na pele, vermelhidão da pele, suor excessivo, reação excessiva da pele a exposição à luz;
- alterações da menstruação, tais como período menstrual dolorido ou atrasos da menstruação;
- secreção pelos mamilos, dor ou desconforto no peito;
- anormalidades na marcha;
- inchaços das extremidades devido a retenção de líquidos;
- aumento anormal da temperatura do corpo;
- aumento da quantidade de substâncias do corpo que resultam em produção de leite nas mamas, até mesmo em homens;
- síndrome Neuroléptica Maligna (situação de emergência médica que inclui rigidez do corpo com febre alta);
- movimentos de lateralização dos olhos associado à sensação de que o ambiente está rodando em volta da cabeça ou do corpo;
- estreitamento da passagem de ar para os pulmões, produzindo chiado;
- perda excessiva de sangue durante a menstruação;
- disfunção sexual;
- anormalidades no teste de traçado cardíaco (conhecido como eletrocardiograma).
- diminuição ou ausência completa das células sanguíneas que auxiliam no combate a infecções (também conhecidas como células brancas sanguíneas) e das células que auxiliam na coagulação sanguínea (conhecidas como plaquetas). Diminuição acentuada de todos os tipos de células sanguíneas do corpo.

- reação anafilática (reação alérgica grave que pode ocasionar chiado e dificuldade em respirar e pressão sanguínea muito baixa);
- aumento de substância que regula o equilíbrio de fluidos do corpo, através da perda de água na urina. Isto pode ocasionar retenção de água diluindo as substâncias necessárias no seu sangue;
- diminuição anormal do açúcar sanguíneo;
- batimentos adicionais do coração, contrações coordenadas rápidas do coração; contrações descoordenadas rápidas do músculo cardíaco que rapidamente podem levar a morte se não tratadas;
- muito raro: inchaço das cordas vocais e da laringe, espasmos nas cordas vocais e da laringe;
- insuficiência da função do fígado durante período de dias ou semanas (conhecida como insuficiência hepática aguda). Bloqueando a bile no fígado (conhecido como colestase);
- pequenas marcas roxas, as vezes com inchaços doloridos na pele e outros tecidos causado por inflamação dos vasos sanguíneos, erupções causando perda da camada mais externa da pele;
- aumento das mamas, mesmo em homens;
- ereção do pênis prolongada e anormal não relacionada ao ato sexual;
- inchaço excessivo da face devido à retenção de líquidos;
- diminuição atípica da temperatura do corpo;
- tremores, rigidez muscular, fraqueza, sonolência, agitação, problemas respiratórios, ou dificuldade na amamentação podem ocorrer em recém-nascidos se a mulher usou **Haldol**[®] durante o último trimestre de gravidez;
- morte súbita.

Informação adicional importante

- **pacientes idosos com demência que necessitem de tratamento com Haldol[®] para controle de seus comportamentos podem ter o risco de morte aumentado quando comparado com os não tratados.**
- se você observar batimento cardíaco irregular (palpitação, tontura, desmaio), febre alta, rigidez muscular, transpiração anormal, respiração acelerada ou redução do estado de alerta, contate seu médico imediatamente.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se você ingeriu acidentalmente uma quantidade maior de **Haldol**[®], contate seu médico imediatamente. Os possíveis sinais de uma superdose são: diminuição do estado de alerta, tremor grave e contração muscular importante. Nestes casos, procure seu médico.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Comprimidos: Conserve em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteja da luz e umidade.

Solução Oral (Gotas): Conserve em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteja do congelamento.

Solução Injetável: Conserve em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteja da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Haldol[®] é um neuroléptico do grupo das butirofenonas. Ele é um bloqueador potente dos receptores dopaminérgicos centrais, classificado como um neuroléptico incisivo. Como consequência direta do bloqueio dopaminérgico, **Haldol**[®] 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).

Haldol[®] 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 (distonias, acatisia e parkinsonismo).

Os efeitos antidopaminérgicos periféricos explicam a ação contra náuseas e vômitos (via quimiorreceptores - zona do gatilho), o relaxamento dos esfíncteres 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% liga-se a proteínas plasmáticas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (VD_{ss}) é grande (7,9±2,5L/Kg). O haloperidol atravessa a barreira hematoencefálica facilmente.

Metabolismo: O haloperidol é metabolizado por muitas rotas, incluindo o sistema enzimático do citocromo P450 (particularmente CYP 3A4 ou CYP 2D6) e glucuronização.

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 µg/L até o limite de 20 a 25 µg/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 IV do haloperidol em alguns modelos animais tem causado significativo prolongamento do intervalo QTc nas doses de cerca de 0,3 mg/Kg IV obtendo C_{máx} 3 a 7 vezes maiores que a concentração efetiva 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 IV causaram prolongamento do intervalo QTc e/ ou arritmia ventricular com C_{máx} plasmático de 19 a 68 vezes maior do que a concentração plasmática efetiva em humanos.

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.¹

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%).²

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 retardo 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 retardo e sem retardo, respectivamente, por um período médio de 42 dias. A eficácia do haloperidol foi de 95% considerando os pacientes sem retardo e 87% para os considerados com retardo mental.³

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 5.⁴

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).⁵

Referências

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 Psychiat. 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.

INDICAÇÕES

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

Como um agente anti-agitação psicomotor: mania, demência, alcoolismo, oligofrenia. Agitação e agressividade no idoso. Distúrbios graves do comportamento e nas psicoses infantis acompanhadas de excitação psicomotora. Movimentos coreiformes. Soluços, 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.

CONTRAINDICAÇÕES

Estados comatosos, depressão do 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.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Haldol[®], sendo uma medicação terapeuticamente potente, deverá ter sua dose média diária ajustada segundo a gravidade de cada caso e a sensibilidade individual do paciente, conforme critério médico.

POSOLOGIA

Haldol[®] injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

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.

Administração Parenteral

Indicada nos estados agudos de agitação psicomotora ou quando a via oral é impraticável. Injetar de 2,5 a 5 mg por via intramuscular. Repetir após cada hora, se necessário, embora intervalos de 4 a 8 horas sejam satisfatórios. Tão logo seja possível, esta via será substituída pela via oral.

ADVERTÊNCIAS

Raros casos de morte súbita têm sido reportados em pacientes psiquiátricos que recebem antipsicóticos, incluindo **Haldol**[®].

Pacientes idosos com demência relacionada à psicose tratados com medicamentos antipsicóticos possuem aumento no risco de morte. Análise dos 17 estudos clínicos placebo 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 tem 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 **Haldol**[®], recomenda-se cautela em pacientes com condições de intervalo QT prolongado (Síndrome QT, hipocalemia, desequilíbrio eletrolítico, fármacos que prolongam o intervalo QT, doença vascular ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QT), principalmente quando **Haldol**[®] 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 intravenosa. Monitoramento contínuo do eletrocardiograma deve ser feito para prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas sérias, se **Haldol**[®] for administrado por via intravenosa.

Haldol[®] injetável é recomendado apenas para administração intramuscular (IM).

Taquicardia e hipotensão também têm sido relatadas em pacientes ocasionais.

Síndrome Neuroléptica Maligna

Como outros medicamentos antipsicóticos, **Haldol**[®] tem sido relacionado com Síndrome Neuroléptica Maligna, resposta idiossincrática rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, instabilidade autonômica, 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 restituído, 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 neurolépticos, 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 **Haldol**[®], se sua excreção for mais rápida do que a de **Haldol**[®] 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 **Haldol**[®].

Convulsões

Foi relatado que **Haldol**[®] pode provocar convulsões. Ele deve ser usado com cuidado em situações predispondo a convulsões (abstinência alcoólica e doença cerebral) e em pacientes epiléticos.

Hepatobiliares

Como **Haldol**[®] 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 apenas administrada com bastante cautela e precisa sempre ser acompanhada por terapia para manter o estado tiroídiano.

Efeitos hormonais dos medicamentos antipsicóticos neurolépticos incluem: hiperprolactinemia, que pode causar galactorréia, ginecomastia, oligorréia ou amenorréia. Casos muito raros de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada de ADH foram relatadas.

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 **Haldol**[®] 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 todos agentes antipsicóticos. **Haldol**[®] não deve ser usado isoladamente em casos em que a depressão é predominante.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Haldol[®] pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente no início do tratamento, 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.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Estudos em animais demonstraram efeito teratogênico do haloperidol.

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo paliperidona) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em gravidade 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 **Haldol**[®]. Foram descritos casos isolados de malformação fetal após administração de **Haldol**[®], a maioria associados a outros medicamentos. **Haldol**[®] poderá ser usado durante a gravidez, quando os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos fetais. **Haldol**[®] 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 crianças lactantes de mulheres tratadas com **Haldol**[®].

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica.

Atenção: Haldol[®] comprimidos contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Como os pacientes idosos são sensíveis aos efeitos de **Haldol**[®], 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 crianças lactantes de mulheres tratadas com **Haldol**[®].

Como **Haldol**[®] 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.

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 CYP 3A4 ou CYP 2D6). A inibição destas rotas do metabolismo por outras drogas ou a diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode aumentar a concentração de haloperidol e o aumento do risco de ocorrer eventos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QT. Em estudos farmacocinéticos, o aumento pequeno 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 pode resultar no aumento da concentração do haloperidol.

O aumento do QTC foi observado quando o haloperidol foi dado em associação com os metabólitos inibidores do cetoconazol (400 mg/dia) ou 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 indutores enzimáticos, tais como carbamazepina, fenobarbital e rifampicina, em associação ao **Haldol**[®], pode reduzir significativamente os níveis plasmáticos do haloperidol. Neste caso, a dose de **Haldol**[®] deverá ser reajustada, quando necessário. Após interrupção do tratamento com tais fármacos, pode ser necessária a redução das doses de **Haldol**[®].

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 neurolépticos, **Haldol**[®] 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 **Haldol**[®] é associado a metildopa.

Haldol[®] pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos e reverter os efeitos hipotensores dos agentes bloqueadores adrenérgicos tais com a guanetidina.

Haldol[®] pode prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa.

O haloperidol é um inibidor da CYP 2D6. **Haldol**[®] inibe o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, aumentando os níveis plasmáticos destes medicamentos. Isto pode resultar em um aumento da toxicidade dos antidepressivos tricíclicos (efeitos anticolinérgicos, toxicidade cardiovascular, baixa do limiar convulsivo).

Outras formas de interação

Em raros casos os seguintes sintomas foram relatados durante uso concomitante de lítio e haloperidol: encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica 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 lítio e **Haldol**[®] *Decanoato*, o tratamento seja interrompido imediatamente no caso de ocorrência de tais sintomas.

Antagonismo ao efeito anticoagulante da fenidiona foi relatado.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Dados de estudos clínicos

Dados de estudos clínicos duplo-cegos placebo controlados – reações adversas ao medicamento relatadas com incidência ≥ 1 %.

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

Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) relatadas por ≥ 1 % dos indivíduos tratados com **Haldol**[®] nestes estudos estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **Haldol**[®] três estudos duplo-cegos paralelos placebo controlados com **Haldol**[®]

Sistemas/ Classes de órgãos Reações adversas	Haloperidol (n=284) %	Placebo (n=282) %
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 ao Medicamento relatadas com incidência $\geq 1\%$.

Dezesseis estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo foram selecionados para determinar a incidência das RAMs. Nestes 16 estudos, 1295 indivíduos foram tratados com 1-45 mg/dia de **Haldol**[®] para o tratamento da esquizofrenia. As RAMs relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **Haldol**[®] observados nos estudos clínicos controlados com comparador ativo estão listados na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **Haldol**[®] nos 16 estudos duplo-cego controlados com comparador ativo de **Haldol**[®]

Sistemas /Classes de órgãos Reações adversas	Haloperidol (n=1295) %
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	4,8
Acatisia	2,9
Discinesia	2,5
Hipocinesia	2,2
Dicinesia tardia	1,62
Distúrbios oftalmológicos	
Crise oculargica	1,24
Distúrbios vasculares	
Hipotensão ortostática	6,6
Hipotensão	1,47
Distúrbios do sistema reprodutor e mamário	
Disfunção erétil	1,0
Investigações	
Perda de peso	7,8

Dados de estudos controlados por placebo e com comparador ativo – Reações Adversas ao Medicamento relatadas com incidência $<1\%$.

RAMs adicionais que ocorreram em $<1\%$ dos indivíduos tratados com **Haldol**[®] em qualquer um dos estudos clínicos anteriormente mencionados estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Reações adversas ao medicamento relatadas por <1% dos indivíduos tratados com **Haldol®** 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 embaçada
Distúrbios cardíacos	Taquicardia
Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético	Trismo Torcicolo Rigidez muscular Espasmo muscular Rigidez musculoesquelética Contração muscular
Distúrbios do sistema reprodutor e mamário	Amenorréia Desconforto nas mamas Dor nas mamas Galactorréia Dismenorréia Disfunção sexual Distúrbios menstruais Menorragia
Distúrbios gerais e condições no local da aplicação	Distúrbios da marcha

Dados pós-comercialização

Eventos adversos inicialmente identificados como RAMs durante a experiência de pós-comercialização com haloperidol estão incluídos na Tabela 4. 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) e as frequências são dadas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Incomum	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muito raro	$< 1/10000$, incluindo casos isolados

Tabela 4: Reações adversas ao medicamento identificadas durante a experiência de pós-comercialização com haloperidol (oral, solução, decanoato) por frequência da categoria estimada a partir de taxas de relatos espontâneos.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Muito raro Agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia

Distúrbios do sistema imunológico

Muito raro Reação anafilática, hipersensibilidade

Distúrbio endócrino

Muito raro Secreção inapropriada do hormônio antidiurético

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Muito raro Hipoglicemia

Distúrbios psiquiátricos

Muito raro Transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão e insônia

Distúrbios do sistema nervoso

Muito raro Convulsão e dor de cabeça

Distúrbios cardíacos

Muito raro Torsade de pointes, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrasístole

Distúrbios do mediastino, respiratório e torácico

Muito raro Broncoespasmo, laringoespasmo, edema de laringe, dispnéia

Distúrbios gastrintestinais

Muito raro Vômito e náusea

Distúrbios hepatobiliares

Muito raro Insuficiência hepática aguda, hepatite, colestase, icterícia, anormalidade no teste da função hepática

Distúrbio da pele e do tecido subcutâneo

Muito raro Vasculite leucocitoclástica, dermatite esfoliativa, urticária, reação de fotosensibilidade, erupção cutânea, prurido, hiperhidrose

Distúrbios renais e urinários

Muito raro Retenção urinária

Gravidez, puerpério e condições perinatais

Muito raro Síndrome neonatal de retirada do medicamento

Distúrbios do sistema reprodutor e mamário

Muito raro Priapismo e ginecomastia

Distúrbios gerais e condições do local de aplicação

Muito raro Morte súbita, edema de face, edema, hipotermia e hipertermia

Investigações

Muito raro Prolongamento do intervalo QT, perda de peso

SUPERDOSE

Sintomas

Geralmente, os sintomas constituem uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e reações adversas já referidas, predominando as do tipo extrapiramidal, hipotensão e sedação. A reação extrapiramidal é manifestada por rigidez muscular e por tremor generalizado ou localizado. Pode ocorrer igualmente hipertensão e não 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 associadas a um prolongamento do intervalo QT.

Tratamento

Como não existem antídotos específicos, o tratamento é principalmente de suporte. Carvão ativado pode ser administrado, além dos cuidados necessários para se garantir uma boa ventilação pulmonar. Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser restabelecidas para uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal. Em caso de depressão respiratória pode ser necessário ventilação artificial. ECG e sinais vitais devem ser monitorizados até que estejam normais. Arritmias cardíacas graves 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 **Haldol**[®]. Em casos de reações extrapiramidais importantes, administrar medicação antiparkinsoniana por via parenteral.

ARMAZENAGEM

Comprimidos: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Solução Oral (Gotas): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger do congelamento.

Solução Injetável: Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C). Proteger da luz.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.0011

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Comprimidos

Fabricado por:

Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.

Estrada Consiglieri Pedroso, 69 - Queluz de Baixo, Portugal

Importado e embalado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

Solução Oral

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30 Beerse, Bélgica

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Dutra, km 154
São José dos Campos – SP
CNPJ 51.780.468/0002-68

Solução Injetável

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30 Beerse, Bélgica

OU

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Parma, Itália

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Dutra, km 154
São José dos Campos – SP
CNPJ 51.780.468/0002-68

© J-C 2011

Solução Injetável: USO RESTRITO A HOSPITAIS

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br (logo)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.