

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Haloperidol Teva

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injectável contém 5 mg de haloperidol.

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - Inferior a 1 mmol por 1ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Haloperidol Teva solução injectável está indicado em doentes adultos para:

Controlo rápido da agitação psicomotora aguda grave associada a doença psicótica ou episódios maníacos de perturbação bipolar I quando a terapêutica oral não é adequada.

Tratamento agudo do delírio quando os tratamentos não farmacológicos falharam.

Tratamento de coreia ligeira a moderada na doença de Huntington, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados e a terapêutica oral não é adequada.

Profilaxia combinada ou em monoterapia em doentes com risco moderado a elevado de náuseas e vômito pós-operatórios, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados.

Tratamento combinado de náuseas e vômito pós-operatórios, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

É recomendada uma dose inicial baixa, que deve ser ajustada de acordo com a resposta do doente, a fim de determinar a dose mínima eficaz (ver secção 5.2).

As recomendações de dose de Haloperidol Teva solução injetável são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Recomendações de dose de haloperidol para adultos com idade igual ou superior a 18 anos

<p>Controlo rápido da agitação psicomotora aguda grave associada a doença psicótica ou episódios maníacos de perturbação bipolar I quando a terapêutica oral não é adequada 5 mg por via intramuscular. Pode ser repetido a cada hora até se obter um controlo suficiente dos sintomas. Na maioria dos doentes, considera-se suficiente doses até 15 mg/dia. A dose máxima é de 20 mg/dia. A utilização continuada de Haloperidol Teva deve ser avaliada no início do tratamento (ver secção 4.4). O tratamento com Haloperidol Teva solução injetável deve ser descontinuado assim que indicado clinicamente e, se for necessário tratamento adicional, o haloperidol oral deve ser iniciado com uma taxa de conversão da dose de 1:1, seguido de ajuste de dose, de acordo com a resposta clínica.</p>
<p>Tratamento agudo do delírio quando os tratamentos não farmacológicos falharam 1 a 10 mg por via intramuscular. O tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa possível e a dose deve ser ajustada com aumentos em intervalos de 2 a 4 horas, se a agitação continuar, até um máximo de 10 mg/dia.</p>
<p>Tratamento de coreia ligeira a moderada na doença de Huntington, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados e a terapêutica oral não é adequada 2 a 5 mg por via intramuscular. Pode ser repetido a cada hora até se obter um controlo suficiente dos sintomas ou até um máximo de 10 mg/dia.</p>
<p>Profilaxia combinada ou em monoterapia em doentes com risco moderado a elevado de náuseas e vômito pós-operatórios, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados 1 a 2 mg por via intramuscular, na indução ou 30 minutos antes do final da anestesia.</p>
<p>Tratamento combinado de náuseas e vômito pós-operatórios, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados 1 a 2 mg por via intramuscular.</p>

Descontinuação do tratamento

É aconselhada a descontinuação gradual do haloperidol (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

A dose inicial recomendada de haloperidol em doentes idosos é metade da dose mais baixa do adulto.

Podem ser administradas e ajustadas outras doses, de acordo com a resposta do doente. Em doentes idosos, é recomendado o aumento da dose de uma forma gradual e cuidadosa.

A dose máxima é de 5 mg/dia.

As doses acima de 5 mg/dia apenas devem ser consideradas em doentes que tenham tolerado doses mais elevadas e após reavaliação do perfil do risco-benefício individual do doente.

Compromisso renal

A influência do compromisso renal sobre a farmacocinética de haloperidol não foi avaliada. Não é recomendado o ajuste de dose, mas recomenda-se precaução no tratamento de doentes com compromisso renal. No entanto, os doentes com compromisso renal grave podem necessitar de uma dose inicial mais baixa, com outras doses administradas e ajustadas de acordo com a resposta do doente (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A influência do compromisso hepático sobre a farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Uma vez que o haloperidol é extensamente metabolizado no fígado, é recomendado reduzir a dose inicial para metade. Podem ser administradas e ajustadas outras doses de acordo com a resposta do doente (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Haloperidol Teva solução injetável não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Haloperidol Teva solução injetável é recomendado apenas para administração por via intramuscular (ver secção 4.4). Para instruções sobre como manusear Haloperidol Teva solução injetável, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Estados comatosos.

Depressão do sistema nervoso central (SNC).

Doença de Parkinson.

Demência de corpos de Lewy.

Paralisia supranuclear progressiva.

Prolongamento do intervalo QTc ou síndrome do QT longo congénito conhecidos.

Enfarte agudo do miocárdio recente.

Insuficiência cardíaca descompensada.

Antecedentes de arritmia ventricular ou torsade de pointes.

Hipocaliemia não corrigida.

Tratamento concomitante com medicamentos que prolongam o intervalo QT (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mortalidade aumentada em idosos com demência

Foram notificados casos raros de morte súbita em doentes psiquiátricos medicados com antipsicóticos, incluindo haloperidol (ver secção 4.8).

Os doentes idosos com psicose associada a demência tratados com antipsicóticos têm um risco de morte aumentado. A análise de dezassete estudos controlados por placebo (moda da duração de 10 semanas), principalmente em doentes a tomar antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte nos doentes em tratamento entre 1,6 e 1,7 vezes o risco de morte em doentes tratados com placebo. No decorrer de um estudo típico controlado de 10 semanas, a taxa de morte em doentes tratados com antipsicóticos foi de aproximadamente 4,5%, comparativamente com uma taxa de aproximadamente 2,6% no grupo com placebo. Embora as causas de morte fossem variadas, a maioria das mortes aparentou ser de natureza cardiovascular (por ex., insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (por ex., pneumonia). Estudos observacionais sugerem que o tratamento de doentes idosos com haloperidol também está associado a um aumento da mortalidade. Esta associação pode ser mais acentuada para o haloperidol do que para os antipsicóticos atípicos, é mais pronunciada nos primeiros 30 dias após o início do tratamento e persiste durante pelo menos 6 meses. Ainda não foi elucidado em que medida esta associação pode ser atribuída ao medicamento e não ser confundida pelas características do doente.

Haloperidol Teva solução injetável não está indicado no tratamento de distúrbios comportamentais relacionados com a demência.

Efeitos cardiovasculares

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmias ventriculares, além de morte súbita, associados ao haloperidol (ver secções 4.3 e 4.8). O risco destes acontecimentos parece aumentar com doses elevadas, concentrações plasmáticas elevadas, em doentes que apresentam fatores de predisposição ou com a utilização parentérica, especialmente administração intravenosa.

Haloperidol Teva solução injetável é recomendado apenas para administração intramuscular. No entanto, se administrado por via intravenosa, deve ser realizada uma monitorização contínua do ECG em relação a prolongamento do intervalo QTc e arritmias ventriculares.

Recomenda-se precaução nos doentes com bradicardia, doença cardíaca, antecedentes familiares de prolongamento do intervalo QTc ou antecedentes de ingestão elevada de álcool. Também é necessária precaução em doentes com concentrações plasmáticas potencialmente elevadas (ver secção 4.4, Metabolizadores fracos do CYP2D6).

Recomenda-se a realização de um ECG inicial antes da administração intramuscular. Durante o tratamento, deve ser avaliada em todos os doentes a necessidade de monitorização do ECG quanto ao prolongamento do intervalo QTc e a arritmias ventriculares, no entanto é recomendada a monitorização contínua do ECG para doses intramusculares repetidas. A monitorização do ECG é recomendada até 6 horas após a administração de Haloperidol Teva solução injetável a doentes para a profilaxia ou o tratamento de náuseas e vômito pós-operatórios.

Durante o tratamento, recomenda-se a redução da dose se o intervalo QTc estiver prolongado, mas o haloperidol deve ser descontinuado se o intervalo QTc for superior a 500 ms.

Os distúrbios eletrolíticos, como hipocaliemia e hipomagnesemia, aumentam o risco de arritmias ventriculares e devem ser corrigidos antes do início do tratamento com haloperidol. Assim, recomenda-se a monitorização inicial e periódica dos eletrólitos.

Também foram notificados casos de taquicardia e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) (ver secção 4.8). Recomenda-se precaução quando o haloperidol é administrado a doentes que manifestam hipotensão ou hipotensão ortostática.

Acontecimentos vasculares cerebrais

Em estudos clínicos aleatorizados, controlados com placebo, realizados em populações de doentes com demência, observou-se um risco aproximadamente 3 vezes superior de ocorrência de acontecimentos adversos vasculares cerebrais associados a alguns antipsicóticos atípicos. Estudos observacionais que compararam as taxas de acidentes vasculares cerebrais em doentes idosos expostos a qualquer antipsicótico e em doentes não expostos a esse tipo de medicamentos, revelaram um aumento na taxa de acidentes vasculares cerebrais entre os doentes expostos. Este aumento pode ser superior com todas as butirofenonas, incluindo o haloperidol. O mecanismo associado a este risco aumentado não é conhecido. Não pode ser excluído o aumento do risco noutras populações de doentes. Haloperidol Teva deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais.

Síndrome neuroléptica maligna

O haloperidol tem sido associado à síndrome neuroléptica maligna: uma resposta idiossincrática rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, instabilidade autonómica, consciência alterada e aumento dos níveis de creatinafosfoquinase sérica. A hipertermia é muitas vezes um sinal precoce desta síndrome. O tratamento antipsicótico deve ser imediatamente suspenso e deverá ser instituída uma terapêutica de suporte apropriada e uma monitorização cuidadosa.

Discinesia tardia

A discinesia tardia pode aparecer em alguns doentes com uma terapêutica prolongada ou após descontinuação do medicamento. A síndrome é maioritariamente caracterizada por movimentos ritmados involuntários da língua, rosto, boca ou maxilar. As manifestações podem ser permanentes em alguns doentes. A síndrome pode ser mascarada quando o tratamento é reinstituído, quando a dose é aumentada ou quando é feita uma troca para um antipsicótico diferente. Se os sinais e sintomas

de discinesia tardia aparecerem, deve ser considerada a descontinuação de todos os antipsicóticos, incluindo de Haloperidol Teva.

Sintomas extrapiramidais

Podem ocorrer sintomas extrapiramidais (por ex. tremor, rigidez, hipersalivação, bradicinesia, acatisia ou distonia aguda). A utilização de haloperidol tem estado associada ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação desagradável subjetiva ou perturbadora e por uma necessidade de se mexer, muitas vezes acompanhada por uma incapacidade de se sentar ou manter quieto. Isto é mais suscetível de acontecer nas primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolvem estes sintomas, pode ser prejudicial um aumento da dose.

A distonia aguda pode ocorrer durante os primeiros dias de tratamento com Haloperidol Teva, mas um início mais tardio, bem como um início após aumentos da dose têm sido notificados. Os sintomas distónicos podem incluir, mas não estão limitados a torcicolo, caretas faciais, trismo, protrusão da língua e movimentos anormais dos olhos, incluindo crise oculógira. Os indivíduos do sexo masculino e os grupos etários mais jovens estão em maior risco de ocorrência de tais reações. A distonia aguda pode requerer a interrupção do medicamento.

Os medicamentos antiparkinsónicos do tipo anticolinérgico podem ser prescritos, conforme necessário, para controlar os sintomas extrapiramidais, mas é recomendado que estes não sejam prescritos regularmente como medida preventiva. Se for necessário um tratamento concomitante com um medicamento antiparkinsónico, poderá haver necessidade de prolongar a sua administração após a interrupção de Haloperidol Teva caso a sua excreção for mais rápida do que a de haloperidol, a fim de evitar o desenvolvimento ou o agravamento de sintomas extrapiramidais. A possibilidade de aumento da pressão intraocular deve ser considerada quando se administram medicamentos anticolinérgicos, incluindo antiparkinsónicos, concomitantemente com Haloperidol Teva.

Convulsões

Foi notificado que as convulsões podem ser provocadas pelo haloperidol. Recomenda-se precaução em doentes com epilepsia e outras condições que predisponham a convulsões (por ex.: abstinência de álcool e traumatismos cerebrais).

Precauções do foro hepatobiliar

Como o haloperidol é metabolizado no fígado, recomenda-se ajuste da dose e precaução em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 5.2). Têm sido notificados casos isolados de função hepática anómala ou hepatite, maioritariamente colestática (ver secção 4.8).

Precauções do foro endócrino

A tiroxina pode facilitar a toxicidade do haloperidol. A terapêutica antipsicótica em doentes com hipertireoidismo apenas pode ser administrada com precaução e deve ser sempre acompanhada por terapêutica para atingir um estado de eutiroidismo.

Efeitos hormonais de antipsicóticos incluem hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia e oligomenorreia ou amenorreia (ver secção 4.8). Os estudos em culturas de tecidos sugerem que o crescimento celular nos tumores da mama em humanos pode ser estimulado pela prolactina. Embora não tenha sido demonstrada uma associação clara entre a administração de antipsicóticos e os tumores da mama em humanos através de estudos clínicos e epidemiológicos, recomenda-se precaução em doentes com história clínica relevante. Haloperidol Teva deve ser utilizado com precaução em doentes com hiperprolactinemia preexistente e em doentes com possíveis tumores dependentes da prolactina (ver secção 5.3).

Foram notificados casos de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética com haloperidol (ver secção 4.8).

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com Haloperidol Teva e devem ser adotadas medidas preventivas.

Resposta ao tratamento e descontinuação

Na esquizofrenia, a resposta ao tratamento antipsicótico pode ser retardada.

Se os antipsicóticos forem descontinuados, a recorrência de sintomas relacionados com a doença subjacente pode não se tornar aparente por várias semanas ou meses.

Têm sido notificados muito raramente sintomas de abstinência agudos (incluindo náuseas, vômitos e insónias) após interrupção abrupta de doses elevadas de antipsicóticos. Recomenda-se uma descontinuação gradual como medida de precaução.

Doentes com depressão

Recomenda-se que Haloperidol Teva não seja administrado em monoterapia em doentes em que a depressão seja predominante. Pode ser associado com antidepressivos para o tratamento de condições em que a depressão e a psicose coexistem (ver secção 4.5).

Passar de mania para depressão

No tratamento de episódios maníacos na perturbação bipolar, existe um risco de os doentes passarem de mania para depressão. É importante a monitorização dos doentes quanto à mudança para um episódio depressivo com os riscos associados, tal como comportamento suicida, de forma a intervir quando tais alterações ocorrem. Metabolizadores fracos do CYP2D6

Haloperidol Teva deve ser utilizado com precaução em doentes que são metabolizadores fracos do citocromo P450 (CYP) 2D6 e que são administrados concomitantemente com um inibidor do CYP3A4.

Excipientes Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos sobre interações só foram realizados em adultos.

Efeitos cardiovasculares

Haloperidol Teva está contraindicado em combinação com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (ver secção 4.3). Exemplos incluem:

Antiarrítmicos de classe IA (ex. disopiramida, quinidina).
Antiarrítmicos de classe III (ex. amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
Certos antidepressivos (ex. citalopram, escitalopram).
Certos antibióticos (ex. azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, telitromicina).
Outros antipsicóticos (ex. derivados fenotiazínicos, sertindol, pimozida, ziprasidona).
Certos antifúngicos (ex. pentamidina).
Certos antimaláricos (ex. halofantrina).
Certos medicamentos gastrointestinais (ex. dolasetron).
Certos medicamentos utilizados no cancro (ex. toremifeno, vandetanib).
Outros medicamentos (ex. bepridilo, metadona).

Esta lista não é exaustiva.

Recomenda-se precaução quando Haloperidol Teva é utilizado em combinação com medicamentos conhecidos por causar desequilíbrio eletrolítico (ver secção 4.4).

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol

O haloperidol é metabolizado por várias vias (ver secção 5.2). As principais vias são a glucuronidação e a redução de cetonas. O complexo enzimático citocromo P450 também está envolvido, em particular o CYP3A4 e, em menor extensão, o CYP2D6. A inibição destas vias de metabolização por outro medicamento ou a diminuição da atividade enzimática do CYP2D6 pode resultar num aumento da concentração de haloperidol. O efeito da inibição do CYP3A4 e da diminuição da atividade enzimática do CYP2D6 pode ser aditivo (ver secção 5.2). Com base em informação limitada e por vezes contraditória, o potencial aumento nas concentrações plasmáticas do haloperidol quando um inibidor do CYP3A4 e/ou do CYP2D6 é administrado concomitantemente pode variar entre 20 e 40%, embora em alguns casos, tenham sido notificados aumentos até 100%. Exemplos de medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol (com base na experiência clínica ou nos mecanismos de interações medicamentosas) incluem:

Inibidores do CYP3A4 - alprazolam, fluvoxamina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, posaconazol, saquinavir, verapamilo, voriconazol.
Inibidores do CYP2D6 - bupropion, cloropromazina, duloxetina, paroxetina, prometazina, sertralina, venlafaxina.
Inibidores combinados do CYP3A4 e CYP2D6: fluoxetina, ritonavir.
Mecanismo incerto - buspirona.

Esta lista não é exaustiva.

O aumento das concentrações plasmáticas de haloperidol pode resultar num aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4). Foi observado um aumento do intervalo QTc quando haloperidol foi administrado com uma associação dos inibidores metabólicos cetoconazol (400 mg/dia) e paroxetina (20 mg/dia).

Recomenda-se que os doentes que tomem haloperidol concomitantemente com estes medicamentos sejam monitorizados quanto aos sinais ou sintomas de efeitos farmacológicos do haloperidol aumentados ou prolongados, e que a dose de Haloperidol Teva seja diminuída conforme necessário.

Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de haloperidol

A administração concomitante de haloperidol com potentes indutores enzimáticos do CYP3A4 pode diminuir gradualmente as concentrações plasmáticas de haloperidol numa extensão tal que a sua eficácia pode ser reduzida. Exemplos incluem:

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*).

Esta lista não é exaustiva.

A indução enzimática pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em aproximadamente 2 semanas e pode então ser mantida durante o mesmo período de tempo após a suspensão da terapêutica com o medicamento em questão. Durante o tratamento em associação com indutores do CYP3A4, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados e que a dose de Haloperidol Teva seja aumentada conforme necessário. Após descontinuação do indutor do CYP3A4, a concentração do haloperidol pode aumentar gradualmente e, por conseguinte, pode ser necessário reduzir a dose de Haloperidol Teva.

O valproato de sódio é conhecido por inibir a glucuronidação, mas não afeta as concentrações plasmáticas do haloperidol.

Efeitos de haloperidol sobre outros medicamentos

O haloperidol pode aumentar a depressão do SNC produzida pelo álcool ou medicamentos depressores do SNC, incluindo hipnóticos, sedativos ou analgésicos potentes. Foi também notificado um aumento dos efeitos a nível do SNC quando administrado em associação com a metildopa.

O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e de outros medicamentos simpaticomiméticos (ex. estimulantes como as anfetaminas) e reverter os efeitos de diminuição da tensão arterial dos medicamentos bloqueadores adrenérgicos tais como a guanetidina.

O haloperidol pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas da dopamina.

O haloperidol é um inibidor do CYP2D6. O haloperidol inibe o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos (ex. imipramina, desipramina), aumentando as concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Outras formas de interação

Em casos raros, foram notificados os seguintes sintomas durante o uso concomitante de lítio e haloperidol: encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, síndrome cerebral aguda e coma. A maior parte destes sintomas foram reversíveis. Não está ainda esclarecido se este quadro representa uma entidade clínica distinta.

No entanto, recomenda-se que, em doentes tratados concomitantemente com lítio e Haloperidol Teva, a terapêutica seja imediatamente interrompida se tais sintomas surgirem.

Foi notificado o antagonismo do efeito anticoagulante da fenindiona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados relativos a mulheres grávidas (mais de 400 resultados de gravidez) não indica malformações ou toxicidade fetal/neonatal do haloperidol. No entanto, ocorreram casos isolados de defeitos congénitos, após a exposição fetal ao haloperidol, principalmente em combinação com outros medicamentos. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Haloperidol Teva durante a gravidez.

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo o haloperidol) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, que podem variar em gravidade e duração. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, recomenda-se que os recém-nascidos sejam monitorizados cuidadosamente.

Amamentação

O haloperidol é excretado no leite materno. Foram detetadas pequenas quantidades de haloperidol no plasma e na urina de recém-nascidos amamentados por mães tratadas com haloperidol. Não existe informação suficiente sobre os efeitos de haloperidol em lactantes. Deve ser tomada uma decisão quanto à descontinuação da amamentação ou descontinuação da terapêutica com Haloperidol Teva, tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

O haloperidol aumenta os níveis de prolactina. A hiperprolactinemia pode suprimir a GnRH do hipotálamo, resultando na redução da secreção da gonadotrofina pituitária.

Este facto pode inibir a função reprodutiva, através da disfunção da esteroidogénese gonadal quer em doentes do sexo feminino, quer do sexo masculino (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Haloperidol Teva tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode surgir alguma sedação ou diminuição do estado de alerta, particularmente com doses mais elevadas e no início do tratamento e podem ser potenciadas pela ingestão de álcool. Recomenda-se que os doentes sejam aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas durante o tratamento, até que a sua suscetibilidade seja conhecida.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do haloperidol foi avaliada em 284 doentes tratados com haloperidol que participaram em 3 estudos clínicos controlados com placebo e em 1295 doentes tratados com haloperidol que participaram em 16 estudos clínicos em dupla-ocultação, controlados com comparador ativo.

Com base num conjunto de dados de segurança agrupados provenientes destes estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram: perturbações extrapiramidais (34%), insónia (19%), agitação (15%), hipercinesia (13%), cefaleias (12%), perturbações psicóticas (9%), depressão (8%), aumento de peso (8%), tremor (8%), hipertonia (7%), hipotensão ortostática (7%), distonia (6%) e sonolência (5%).

Adicionalmente, a segurança do decanoato de haloperidol foi avaliada em 410 doentes que participaram em 3 estudos clínicos com comparador (1 comparando decanoato de haloperidol com a flufenazina e 2 comparando a formulação de decanoato com a formulação oral de haloperidol), 9 estudos clínicos abertos e 1 estudo de dose-resposta.

A Tabela 2 apresenta as reações adversas da seguinte forma:

Notificadas em estudos clínicos com haloperidol.

Notificadas em estudos clínicos com decanoato de haloperidol e que se relacionam com a parte ativa.

Provenientes da experiência pós-comercialização com haloperidol e decanoato de haloperidol.

As frequências das reações adversas baseiam-se em (ou são estimadas a partir de) ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos com haloperidol, e são classificadas utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muito raros: $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

As reações adversas são apresentadas por Classes de Sistemas de Órgãos e por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação Adversa				
	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia		Pancitopenia Agranulocitose Trombocitopenia Neutropenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade		Reação anafilática
Doenças endócrinas				Hiperprolactinemia	Secreção anormal da hormona antidiurética
Doenças do metabolismo e da nutrição					Hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação Insónia	Perturbações psicóticas Depressão	Estado de confusão Perda da libido Diminuição da libido irrequietude		
Doenças do sistema nervoso	Afecção extrapiramidal Hiperkinesia Cefaleias	Discinesia tardia Acatisia Bradikinesia Discinesia Distonia Hipocinesia Hipertonia Tonturas Sonolência Tremor	Convulsão Parkinsonismo Sedação Contração muscular involuntária	Síndrome neuroléptica maligna Disfunção motora Nistagmo	Acinesia Rigidez em roda dentada Fáceis em máscara
Afeções oculares		Crise oculogíra Perturbação visual	Visão turva		
Cardiopatias			Taquicardia		Fibrilhação

			a		ventricular Torsade de pointes Taquicardia ventricular Extrassístoles
Vasculopatias		Hipotensão Hipotensão ortostática			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia	Bronco- spasmo	Edema da laringe Laringospasmo
Doenças gastrointestinais		Vômito Náusea Obstipação Xerostomia Hipersecreção salivar			
Afeções hepatobiliares		Prova da função hepática anormal	Hepatite Icterícia		Insuficiência hepática aguda Coletase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Reação de fotosensibilidade Urticária Prurido Hiperidrose		Angioedema Dermatite exfoliativa Vasculite leucocitoclástica
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Torticolo Rigidez muscular Espasmos musculares Rigidez musculosquelética	Trismo Contração muscular	Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária			
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver seção 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção erétil	Amenorreia Galactorreia Dismenorréia Dor	Menorragia Perturbação menstrual Disfunção sexual	Priapismo Ginecomastia

			mamária Desconforto o mamário		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Hipertermia Edema Perturbação da marcha		Morte súbita Edema da face Hipotermia
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso Diminuição de peso		Intervalo QT prolongado (ECG)	

Foram notificados prolongamento do intervalo QT (ECG), arritmias ventriculares (fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular), torsade de pointes e morte súbita com o haloperidol.

Efeitos da classe dos antipsicóticos

Foi notificada paragem cardíaca com antipsicóticos.

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar e casos de trombose venosa profunda com antipsicóticos. A frequência é desconhecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

As manifestações de sobredosagem de haloperidol são uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e das reações adversas conhecidos. Os sintomas mais proeminentes são reações extrapiramidais graves, hipotensão e sedação. Uma reação extrapiramidal manifesta-se por rigidez muscular e tremor generalizado ou localizado. Também é possível surgir hipertensão em vez de hipotensão.

Em casos extremos, o doente pode apresentar-se em coma com depressão respiratória e hipotensão, que pode ser suficientemente grave para provocar um estado tipo choque. Deve ser considerado o risco de arritmias ventriculares, possivelmente associadas com o prolongamento do intervalo QTc.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico. O tratamento consiste em medidas de suporte. A diálise não é recomendada no tratamento da sobredosagem porque remove apenas quantidades muito pequenas de haloperidol (ver secção 5.2).

Para doentes em coma, deve estabelecer-se a ventilação do doente por utilização de sonda orofaríngea ou entubação endotraqueal. A depressão respiratória pode exigir respiração artificial.

Recomenda-se a monitorização do ECG e dos sinais vitais, e que esta seja mantida até o ECG voltar ao normal. Recomenda-se o tratamento de arritmias graves com medidas antiarrítmicas adequadas.

A hipotensão e o colapso circulatório podem ser contrariados pelo uso de fluidos intravenosos, plasma, ou albumina concentrada, e agentes vasopressores, tais como a dopamina ou a noradrenalina. A adrenalina não deve ser administrada porque pode causar hipotensão profunda na presença de haloperidol.

Em caso de reações extrapiramidais graves, recomenda-se a administração de um medicamento antiparkinsoniano por via parentérica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicofármacos; antipsicóticos; derivados da butirofenona, código ATC: N05AD01

Mecanismo de ação

O haloperidol é um antipsicótico pertencente ao grupo das butirofenonas. É um potente antagonista dos recetores da dopamina tipo 2 a nível central, e nas doses recomendadas tem uma baixa atividade alfa-1-adrenérgica e não possui atividade anti-histamínica ou anticolinérgica.

Efeitos farmacodinâmicos

Como consequência direta do bloqueio da sinalização dopaminérgica na via mesolímbica, o haloperidol suprime os delírios e as alucinações. O efeito bloqueador da dopamina a nível central tem uma atividade nos gânglios basais (via nigroestriada). O haloperidol provoca uma sedação psicomotora eficaz, a qual explica o efeito favorável na mania e em outras síndromes de agitação.

A atividade nos gânglios basais está subjacente aos efeitos motores extrapiramidais indesejáveis (dystonia, acatisia e parkinsonismo).

Os efeitos antidopaminérgicos do haloperidol nos lactotrofos da pituitária anterior explicam a hiperprolactinemia devido à supressão da inibição tónica mediada pela dopamina da secreção de prolactina. Adicionalmente, o efeito antidopaminérgico na zona de gatilho quimiorrecetora da área postrema explica a atividade contra náuseas e vômitos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular, o haloperidol é completamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas de haloperidol são alcançadas dentro de 20 a 40 minutos.

Distribuição

A ligação média do haloperidol às proteínas plasmáticas em adultos é de aproximadamente 88 a 92%. Existe uma variabilidade interindividual elevada para a ligação às proteínas plasmáticas. O haloperidol é rapidamente distribuído nos vários tecidos e órgãos, como indicado pelo elevado volume de distribuição (valores médios entre 8 e 21 l/kg após administração intravenosa). O haloperidol atravessa a barreira hematoencefálica facilmente. Atravessa também a placenta e é excretado no leite materno.

Biotransformação

O haloperidol é extensamente metabolizado no fígado. As principais vias metabólicas do haloperidol em humanos incluem a glucuronidação, a redução de cetonas, a N-desalquilação oxidativa e a formação de metabolitos de piridínio. Não se considera que os metabolitos do haloperidol contribuem significativamente para a sua atividade; no entanto, a via de redução representa aproximadamente 23% da biotransformação, e a conversão reversa do metabolito reduzido de haloperidol para o haloperidol não pode ser completamente excluída. As enzimas CYP3A4 e CYP2D6 do citocromo P450 estão envolvidas no metabolismo do haloperidol. A inibição ou indução do CYP3A4 ou a inibição do CYP2D6 podem afetar o metabolismo do haloperidol. A diminuição da atividade enzimática do CYP2D6 pode resultar num aumento das concentrações de haloperidol.

Eliminação

A semivida de eliminação terminal do haloperidol é em média de 21 horas (intervalo médio de 13 a 36 horas) após administração intramuscular. A depuração aparente do haloperidol após a administração extravascular varia entre 0,9 e 1,5 l/h/kg e é reduzida nos metabolizadores fracos do CYP2D6. A redução da atividade enzimática do CYP2D6 pode resultar num aumento das concentrações do haloperidol. A variabilidade interindividual (coeficiente de variação, %) na depuração do haloperidol foi estimada em 44% numa análise farmacocinética populacional em doentes com esquizofrenia. Após administração intravenosa de haloperidol, 21% da dose foi eliminada nas fezes e 33% na urina. Menos de 3% da dose é excretada na forma não alterada na urina.

Linearidade/não linearidade

Existe uma relação linear entre a dose de haloperidol e as concentrações plasmáticas nos adultos.

Populações especiais

Idosos

As concentrações plasmáticas de haloperidol nos doentes idosos foram mais elevadas do que nos jovens adultos, quando administrada a mesma dose. Os resultados de pequenos estudos clínicos sugerem uma depuração mais baixa e um tempo de semivida mais longo do haloperidol nos doentes idosos. Os resultados estão dentro da variabilidade observada na farmacocinética do haloperidol. É recomendado o ajuste da dose nos doentes idosos (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A influência do compromisso renal sobre a farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Cerca de um terço de uma dose de haloperidol é excretado na urina, maioritariamente na forma de metabolitos. Menos de 3% de haloperidol administrado é eliminado na forma não alterada na urina. Não se considera que os metabolitos de haloperidol contribuem significativamente para a sua atividade, embora para o metabolito reduzido de haloperidol, a conversão reversa para haloperidol não possa ser totalmente excluída. Mesmo que não seja esperado que o compromisso da função renal possa afetar a eliminação de haloperidol de forma clinicamente relevante, recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal, e especialmente nos que apresentam compromisso grave, devido à semivida prolongada de haloperidol e o seu metabolito reduzido, e devido à possibilidade de acumulação (ver secção 4.2).

Devido ao elevado volume de distribuição de haloperidol e a sua elevada ligação às proteínas, apenas quantidades muito pequenas são removidas através de diálise.

Compromisso hepático

A influência do compromisso hepático sobre a farmacocinética de haloperidol não foi avaliada. No entanto, o compromisso hepático pode ter efeitos significativos sobre a farmacocinética do haloperidol porque este é extensamente metabolizado no fígado. Portanto, recomenda-se o ajuste da dose e precaução em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.4).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Concentrações terapêuticas

Com base nos dados publicados de vários estudos clínicos, é obtida uma resposta terapêutica na maioria dos doentes com esquizofrenia aguda ou crónica com concentrações plasmáticas entre 1 e 10 ng/ml. Um subgrupo de doentes pode necessitar de concentrações mais elevadas, como consequência de uma elevada variabilidade interindividual na farmacocinética do haloperidol.

Em doentes com o primeiro episódio de esquizofrenia, a resposta terapêutica pode ser obtida com concentrações tão baixas como entre 0,6 e 3,2 ng/ml, tal como

estimado com base em medições da ocupação do recetor D2 e considerando que um nível de ocupação do recetor D2 entre 60 e 80% é o mais adequado para obter uma resposta terapêutica e limitar os sintomas extrapiramidais. Em média, as concentrações neste intervalo seriam obtidas com doses entre 1 e 4 mg por dia.

Devido à elevada variabilidade interindividual na farmacocinética do haloperidol e a relação entre a concentração e o efeito, recomenda-se ajustar a dose individual de haloperidol com base na resposta do doente, tendo em consideração os dados que sugerem um tempo de latência de 5 dias para atingir metade da resposta terapêutica máxima. A medição das concentrações sanguíneas do haloperidol pode ser considerada em casos específicos.

Efeitos cardiovasculares

O risco de prolongamento do intervalo QTc aumenta com a dose de haloperidol e com as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Sintomas extrapiramidais

Podem ocorrer sintomas extrapiramidais dentro do intervalo terapêutico, apesar de a frequência ser normalmente maior com doses que produzem concentrações mais elevadas do que as terapêuticas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Em roedores, a administração de haloperidol revelou uma diminuição de fertilidade, teratogenicidade limitada, assim como efeitos embriotóxicos.

Num estudo de carcinogenicidade de haloperidol, foram observados aumentos dependentes da dose nos adenomas da glândula pituitária e carcinomas das glândulas mamárias em ratos fêmeas. Estes tumores podem ser causados por antagonismo prolongado da dopamina D2 e hiperprolactinemia. A relevância destes dados tumorais em roedores em termos de risco humano é desconhecida.

Em vários estudos in vitro publicados, o haloperidol demonstrou bloquear o canal hERG cardíaco. Em vários estudos in vivo, a administração intravenosa de haloperidol, em alguns modelos animais, causou um prolongamento significativo do intervalo QTc, em doses de cerca de 0,3 mg/kg, resultando em níveis plasmáticos de Cmax pelo menos 7 a 14 vezes superiores às concentrações plasmáticas terapêuticas de 1 a 10 ng/ml, que foram eficazes na maioria dos doentes em estudos clínicos. Estas doses intravenosas, que prolongaram o intervalo QTc, não causaram arritmia. Em alguns estudos em animais, doses intravenosas superiores de haloperidol iguais ou superiores a 1 mg/kg, causaram prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmias ventriculares com níveis plasmáticos de Cmax pelo menos 38 a 137 vezes superiores às concentrações plasmáticas terapêuticas, que foram eficazes na maioria dos doentes em estudos clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido láctico
Manitol (E421)
Água para preparações injectáveis.
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido láctico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 5 ampolas de vidro tipo I de 1,0 ml de solução injectável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2686780 - 5 ampolas de 1 ml de solução injectável, 5 mg/ml,
ampolas de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23/10/1997
Data da última renovação: 23/10/2002

APROVADO EM 09-03-2021 INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO