Halo®
haloperidol

Comprimidos
1 mg e 5 mg

Solução gotas
2 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Halo®

haloperidol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg de haloperidol em embalagem com 200 comprimidos.

Comprimidos de 5 mg de haloperidol em embalagens com 20 ou 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

Solução oral de 2 mg/mL em embalagem com 10 frascos de 20 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 1 mg contém:

haloperidol.....1 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, talco e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 5 mg contém:

haloperidol.....5 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio e corante azul de indigotina 132 laca de alumínio.

Cada mL (20 gotas) da solução contém:

haloperidol.....2 mg

veículo q.s.p.....1 mL

Excipientes: ácido levolático, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol e água para injetáveis.

Cada 1 mL corresponde a 20 gotas.

Cada 1 gota contém 0,1 mg de haloperidol. (0,1 mg/gota)

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como agente antipsicótico: em delírios e alucinações na esquizofrenia aguda e crônica. Na confusão mental aguda.
Como um agente antiagitação psicomotor: mania, demência. Agitação e agressividade no idoso. Distúrbios graves do comportamento e nas psicoses infantis acompanhadas de excitação psicomotora. Movimentos coreiformes. Tiques. Estados impulsivos e agressivos. Síndrome de *Tourette*.
Como antiemético: náuseas e vômitos incoercíveis de várias origens, quando outras terapêuticas mais específicas não foram suficientemente eficazes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

A eficácia do haloperidol em reduzir os sintomas exibidos por crianças e adolescentes com distúrbios emocionais foi avaliada em 100 pacientes psiquiátricos hospitalizados (53 crianças e 47 adolescentes), em um estudo aberto controlado. Cinquenta e quatro pacientes apresentavam 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.

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

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

Referências Bibliográficas

1. Christman R.S., *et al*. Low-Dose Haloperidol as Antiemetic Treatment in Gastrointestinal Disorders: A Double-Blind Study. Current Therapeutic Research, 1974; 16(11): 1171-1176.

2. Devanand D.P., et al. A Randomized, Placebo-Controlled Dose-Comparison Trial of Haloperidol for Psychosis and Disruptive Behaviors in Alzheimer's Disease. Am J Psychiatry, 1998; 155: 1512-1520.

3. Vann L.J. Haloperidol in the Treatment of Behavioural Disorders in Children and Adolescents. Canada 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O haloperidol é um antipsicótico pertencente ao grupo das butirofenonas. Ele é um antagonista potente do receptor central de dopamina tipo 2 e, nas dosagens recomendadas, tem baixa atividade antiadrenérgica alfa 1 e nenhuma atividade anti-histaminérgica ou anticolinérgica.

Efeitos Farmacodinâmicos

O haloperidol suprime delírios e alucinações como consequência direta do bloqueio da sinalização dopaminérgica na via mesolímbica. O efeito central de bloqueio da dopamina tem atividade sobre os gânglios da base (feixes nigroestriatais). O haloperidol causa sedação psicomotora efetiva, 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 indesejados (distonia, acatisia e parkinsonismo).

Os efeitos antidopaminérgicos do haloperidol nos lactotrópios da hipófise anterior explicam a hiperprolactinemia devido à inibição da inibição tônica da secreção de prolactina mediada pela dopamina. Além disso, o efeito antidopaminérgico na zona de gatilho dos quimiorreceptores da área postrema explica a atividade contra náuseas e vômitos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após a administração oral, a biodisponibilidade média do haloperidol é de 60 % a 70 %. Os níveis do pico plasmático do haloperidol são geralmente atingidos entre 2 e 6 horas após a dose oral.

Uma alta variabilidade entre os sujeitos nas concentrações plasmáticas foi observada. O estado de equilíbrio é atingido no prazo de 1 semana após o início do tratamento.

Distribuição: A ligação média do haloperidol às proteínas plasmáticas em adultos é de aproximadamente 88 a 92%. Existe uma alta variabilidade da ligação às proteínas plasmáticas entre indivíduos. O haloperidol é rapidamente distribuído a vários tecidos e órgãos, conforme indicado pelo grande volume de distribuição (valores médios de 8 a 21 L/kg após administração intravenosa). O haloperidol atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Também atravessa a placenta e é excretado no leite materno.

Metabolismo: O haloperidol é extensamente metabolizado no fígado. As principais vias metabólicas do haloperidol em humanos incluem glicuronidação, redução de cetonas, N-dealquilação oxidativa e formação de metabólitos piridínicos. Não se considera que os metabólitos do haloperidol contribuam significativamente para sua atividade. As enzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6 estão envolvidas no metabolismo do haloperidol. A inibição ou indução do CYP3A4 ou inibição do CYP2D6 podem afetar o metabolismo do haloperidol. Uma diminuição na atividade da enzima CYP2D6 pode resultar em aumento das concentrações de haloperidol.

Eliminação: a meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 24 horas (variando de 15 a 37 horas). A depuração aparente do haloperidol após administração extravascular varia de 0,9 a 1,5 L/h/kg sendo reduzida em metabolizadores fracos dos substratos do CYP2D6. A variabilidade entre indivíduos (coeficiente de variação, %) na depuração do haloperidol foi estimada em 44% numa análise farmacocinética populacional em pacientes 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 inalterada na urina.

Linearidade / não linearidade

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

Populações Especiais

Idoso

As concentrações plasmáticas de haloperidol em pacientes idosos foram maiores do que em adultos jovens que receberam a mesma dosagem. Os resultados de pequenos estudos clínicos sugerem uma depuração menor e uma meia-vida de eliminação mais longa do haloperidol em pacientes idosos. Os resultados estão dentro da variabilidade observada na farmacocinética do haloperidol. Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos.

Insuficiência renal

A influência da insuficiência renal na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Como menos de 3% do haloperidol administrado é eliminado inalterado na urina, não se espera que o comprometimento da função renal afete sua eliminação. Portanto, o ajuste da dose não é necessário em pacientes com insuficiência renal, mas recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com insuficiência renal.
Devido ao alto volume de distribuição do haloperidol e sua alta ligação às proteínas, apenas quantidades muito pequenas são removidas por diálise.

Insuficiência hepática
A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. No entanto, a insuficiência hepática pode ter efeitos significativos na farmacocinética do haloperidol, pelo fato de ser extensamente metabolizado no fígado. Portanto, recomenda-se ajuste posológico e cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver item "5. Advertências e precauções - hepatobiliares").

População pediátrica
Dados limitados de concentração plasmática foram estabelecidos em estudos pediátricos, incluindo 78 pacientes com vários distúrbios (esquizofrenia, transtorno psicótico, síndrome de Tourette, autismo) que receberam doses orais de haloperidol até o máximo de 30 mg/dia. Esses estudos incluíram principalmente crianças e adolescentes com idade entre 2 e 17 anos. As concentrações plasmáticas medidas em vários momentos e após várias durações de tratamento, foram indetectáveis ou variaram até um máximo de 44,3 ng/ml. Tal como nos adultos, observou-se uma elevada variabilidade entre indivíduos nas concentrações plasmáticas. Houve uma tendência de meias-vidas mais curtas em crianças em comparação com adultos.
Em 2 estudos em crianças que receberam tratamento com haloperidol para tiques e síndrome de Tourette, uma resposta positiva foi associada com concentrações plasmáticas de 1 a 4 ng/ml.

Relações farmacocinética / farmacodinâmica
Concentração terapêutica:
Com base nos estudos clínicos com haloperidol, a resposta terapêutica é obtida na maioria dos pacientes com esquizofrenia aguda ou crônica em concentrações plasmáticas de 1 a 10 ng/mL, embora alguns pacientes possam necessitar de concentrações de até 17 ng/mL.
Em pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia, a resposta terapêutica pode ser obtida em concentrações tão baixas quanto 0,6 a 3,2 ng/mL, estimadas com base nas mensurações de ocupação dos receptores D2 e assumindo-se que um nível de ocupação dos receptores D2 de 60 a 80% é o mais apropriado para obter-se resposta terapêutica e limitar os sintomas extrapiramidais.
Devido à grande variabilidade interindividual na farmacocinética do haloperidol e à relação entre concentração e efeito, recomenda-se ajustar a dose individual de haloperidol com base na resposta do paciente, levando-se em conta dados que sugerem um período de até 5 dias para se alcançar metade da resposta terapêutica máxima.
Efeitos cardiovasculares
O risco de prolongamento do intervalo QTc aumenta com a dose de haloperidol e com as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Dados pré-clínicos de segurança: Dados pré-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 causou prolongamento significativo do intervalo QT_c nas doses de cerca de 0,3 mg/kg, fornecendo $C_{máx}$ 4 a 8 vezes maior do que a concentração plasmática terapêutica máxima de 17 ng/mL em estudos clínicos. Essas doses intravenosas que prolongam o intervalo QT_c não causaram arritmias. Em alguns estudos em animais, doses intravenosas mais altas de haloperidol, de 1 mg/kg ou maiores, causaram prolongamento do intervalo QT_c e/ou arritmia ventricular com $C_{máx}$ plasmática de 22 a 81 vezes maior do que a concentração plasmática terapêutica máxima em estudos clínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Estados comatosos, depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) devido a bebidas alcoólicas ou outras drogas depressoras, Doença de Parkinson, hipersensibilidade ao haloperidol ou aos outros excipientes da fórmula, Demência com corpos de Lewy, Paralisia supranuclear progressiva.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. O médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o tratamento ou para a alimentação do bebê.

Halo® 1 mg e 5mg: Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mortalidade

Raros casos de morte súbita têm sido reportados em pacientes psiquiátricos que recebem medicamentos antipsicóticos, incluindo haloperidol (ver item "9. Reações Adversas").

Pacientes idosos com demência relacionada à psicose tratados com medicamentos antipsicóticos possuem risco de morte aumentado. Análise dos 17 estudos clínicos controlados com placebo (duração modal de 10 semanas), mostrou que grande parte dos pacientes que tomam antipsicóticos atípicos apresentou risco de morte 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 parece 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 pode aumentar a mortalidade. Ainda não foi elucidada 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 QTc e/ou arritmias ventriculares em adição aos raros casos de morte súbita têm sido relatados com haloperidol (ver item "9.Reações Adversas"). Eles parecem ocorrer com maior frequência em altas doses, em pacientes predispostos ou com intervalo QTc que excede 500 ms.

Como um prolongamento do intervalo QTc tem sido observado durante o tratamento com haloperidol, recomenda-se cautela em pacientes com condições de intervalo QTc prolongado (Síndrome do QT longo, hipopotassemia, hipomagnesemia, desequilíbrio eletrolítico, fármacos que sabidamente prolongam o intervalo QTc, doenças cardiovasculares, ou histórico familiar de prolongamento do intervalo QTc), principalmente quando haloperidol é administrado parenteralmente (ver item "6. Interações Medicamentosas – Efeitos Cardiovasculares"). O risco de prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular pode ser aumentado em casos de doses mais elevadas (ver itens "9. Reações Adversas" e "10. Superdose – Sinais e Sintomas"), ou com o uso parenteral, particularmente na administração intravenosa. Monitoramento contínuo do eletrocardiograma deve ser feito para prolongamento do intervalo QTc e arritmias cardíacas sérias, se **Halo®** for administrado por via intravenosa.

Taquicardia e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) também têm sido relatadas em pacientes ocasionais (ver item "9. Reações Adversas").

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Eventos cerebrovasculares

Em estudos clínicos randomizados, controlados com placebo em população com demência, houve um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de eventos adversos cerebrovasculares com algum antipsicótico atípico. Em estudos observacionais comparando a taxa de derrame em pacientes idosos expostos a qualquer antipsicótico com a taxa de derrame em pacientes não expostos a este tipo de medicamentos, observou-se aumento na taxa de derrame nos pacientes expostos. Este aumento pode ser maior com todas as butirofenonas, incluindo o haloperidol. O mecanismo para este aumento do risco é desconhecido. Um aumento do risco não pode ser excluído para outras populações de pacientes. **Halo®** deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para derrame.

Síndrome neuroléptica maligna

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

Discinesia Tardia

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

Sintomas extrapiramidais

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

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

Convulsões

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

Problemas hepatobiliares

Como haloperidol é extensamente metabolizado pelo fígado, recomenda-se ajuste de dose e cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver itens “8. Posologia e Modo de Usar – População especial – Insuficiência hepática” e “Propriedades farmacocinéticas – População especial – Insuficiência hepática”). Casos isolados de anormalidades na função hepática ou hepatite, mais frequentemente colestática, foram relatados (ver item “9.Reações Adversas”).

Problemas com sistema endócrino

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

Efeitos hormonais dos medicamentos antipsicóticos incluem: hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia, oligomenorreia ou amenorreia. Casos muito raros de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético foram relatados (ver item “9. Reações Adversas”).

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 **Halo®** e medidas preventivas devem ser tomadas.

Resposta ao tratamento e retirada

Na esquizofrenia, a resposta ao tratamento com medicamentos antipsicóticos pode não ser imediata. Se o tratamento é interrompido, o reaparecimento dos sintomas relacionados com a condição subjacente pode não ser aparente por várias semanas ou meses. Houve relatos muito raros de sintomas de abstinência aguda (incluindo náusea, vômito e insônia) após interrupção abrupta de altas doses de antipsicóticos. A interrupção gradual é aconselhável como medida de precaução.

Pacientes com depressão

Como para todos os medicamentos antipsicóticos, **Halo®** não deve ser usado isoladamente em casos em que a depressão é predominante. Ele deve ser combinado com antidepressivos para tratar aquelas condições onde a depressão e a psicose coexistem (ver item "6. Interações Medicamentosas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Halo® pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente no início do tratamento e com doses maiores, redução essa que pode ser potencializada pela ingestão de bebidas alcoólicas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Gravidez (Categoria C) e Lactação

Gravidez

Recém-nascidos expostos a medicamentos antipsicóticos (incluindo haloperidol) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ou de retirada, que podem variar em 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 haloperidol. Foram descritos casos isolados de malformação congênita após exposição fetal ao haloperidol, a maioria associados a outros medicamentos. Estudos em animais demonstraram efeito teratogênico do haloperidol (vide "Dados pré-clínicos de segurança" no item "3. Características farmacológicas"). **Halo®** poderá ser usado durante a gravidez, quando os benefícios forem claramente superiores aos potenciais riscos fetais.

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

Lactação

O haloperidol é excretado no leite materno. Pequenas quantidades de haloperidol foram detectadas no plasma e na urina de recém-nascidos amamentados por mães tratadas com haloperidol. Se a administração de haloperidol é considerada essencial, os benefícios da amamentação devem ser balanceados com os riscos potenciais.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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

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

Como **Halo®** 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.

Halo® 1 mg e 5 mg:

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido.

Halo® 5 mg:

Atenção: Contém o corante azul de indigotina 132 laca de alumínio.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com haloperidol e até 7 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos cardiovasculares

Como com outros medicamentos antipsicóticos, deve-se ter cautela quando **Halo®** é usado em combinação com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc (ver item "5. Advertências e Precauções – Efeitos Cardiovasculares"), por exemplo:

• Antiarrítmicos classe IA (por exemplo, disopiramida, quinidina).
• Antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol).
• Certos antidepressivos (por exemplo, citalopram, escitalopram).
• Certos antibióticos (por exemplo, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino).
• Certos antifúngicos (por exemplo, pentamidina).
• Determinados antimaláricos (por exemplo, halofantrina).
• Certos medicamentos gastrointestinais (por exemplo, dolasetrona).
• Certos medicamentos usados no câncer (por exemplo, toremifeno, vandetanibe).
• Outros medicamentos (por exemplo, bepridil, metadona).

Esta lista não é completa.

Recomenda-se que o uso concomitante de outras drogas antipsicóticas seja evitado.

Recomenda-se cautela quando **Halo®** é utilizado em combinação com medicamentos que sabidamente causam desequilíbrio eletrolítico (ver item "5.Advertências e Precauções - Efeitos Cardiovasculares").

Drogas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol

O haloperidol é metabolizado por muitas vias (Vide "Características Farmacológicas – Metabolismo"). As principais vias são a glicuronidação e a redução de cetonas. O sistema enzimático do citocromo P450 também está envolvido, particularmente o CYP3A4 e, em menor grau, o CYP2D6. A inibição destas rotas do metabolismo por outras drogas ou a diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode resultar em um aumento das concentrações de haloperidol. O efeito da inibição do CYP3A4 e da diminuição da atividade da enzima CYP2D6 pode ser aditivo (vide "Características Farmacológicas – Metabolismo"). Com base em informações limitadas e por vezes contraditórias, o aumento médio das concentrações plasmáticas de haloperidol quando um inibidor do CYP3A4 e/ou CYP2D6 foi coadministrado geralmente variou entre 20 e 40%, embora em alguns casos tenham sido relatados aumentos médios de até 100%. Exemplos de medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol (com base na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:

• Inibidores do CYP3A4 - alprazolam; itraconazol, cetoconazol e alguns outros azóis; nefazodona; certos antivirais.

• Inibidores da CYP2D6 - clorpromazina; prometazina; quinidina; paroxetina, sertralina, venlafaxina e alguns outros antidepressivos.

• Inibidores combinados de CYP3A4 e CYP2D6 - fluoxetina, fluvoxamina; ritonavir.

• Mecanismo incerto - buspirona.

Esta lista não é completa.

O aumento das concentrações plasmáticas de haloperidol pode resultar em maior risco de eventos adversos, incluindo prolongamento do intervalo QTc (ver item "5. Advertências e Precauções – Efeitos cardiovasculares"). O aumento do QTc foi observado quando o haloperidol foi dado em associação com os inibidores metabólicos do cetoconazol (400 mg/dia) e paroxetina (20 mg/dia).

Recomenda-se que os pacientes que tomam haloperidol concomitantemente com esses medicamentos sejam monitorizados quanto a sinais ou sintomas de efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados do haloperidol e que a dose de **Halo®** seja diminuída conforme necessário.

O valproato de sódio, uma droga conhecida por inibir a glicuronidação, não afeta as concentrações plasmáticas de haloperidol.

Drogas que podem diminuir as concentrações plasmáticas de haloperidol

A coadministração de haloperidol com potentes indutores enzimáticos do CYP3A4 pode diminuir gradativamente as concentrações plasmáticas de haloperidol a tal ponto que a eficácia pode ser reduzida.
Exemplos (baseados na experiência clínica ou mecanismo de interação medicamentosa) incluem:
• Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Esta lista não é completa.

A indução enzimática pode ser observada após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em cerca de 2 semanas e pode então ser mantida durante o mesmo período de tempo após a cessação da terapêutica com o medicamento. Portanto, durante o tratamento combinado com indutores do CYP3A4, recomenda-se que os pacientes sejam monitorizados e que se aumente a dose de **Halo®**, conforme necessário. Após a retirada do indutor do CYP3A4, a concentração de haloperidol pode aumentar gradativamente e, portanto, pode ser necessário reduzir a dose de **Halo®**.

Efeito do haloperidol em outros medicamentos
Como é o caso para todos os medicamentos antipsicóticos, haloperidol pode aumentar a depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) causada por outros depressores do SNC, como bebidas alcoólicas, hipnóticos, sedativos e analgésicos potentes.
Um aumento dos efeitos do SNC foi relatado quando é associado à metildopa.
O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e outros agentes simpatomiméticos e reverter os efeitos hipotensores dos agentes bloqueadores adrenérgicos, tais como a guanetidina.
O haloperidol pode prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa e outros medicamentos agonistas dopaminérgicos.
O haloperidol é um inibidor da CYP2D6. Ele inibe o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, aumentando os níveis plasmáticos destes medicamentos.

Outras formas de interação
Em raros casos os seguintes sintomas foram relatados durante uso concomitante de 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.
De qualquer forma, recomenda-se que naqueles pacientes que estejam sendo tratados concomitantemente com lítio e **Halo®**, o tratamento seja interrompido imediatamente no caso de ocorrência de tais sintomas.
Antagonismo ao efeito anticoagulante da fenindiona foi relatado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Comprimidos: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.
Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Solução Oral (Gotas): Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. Não congelar.
Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas do medicamento Halo® está disponível na forma de comprimidos e solução oral:

Halo® 1 mg: Comprimidos circular, branco, plano, com sulco e logotipo.

Halo® 5 mg: Comprimido circular azul plano com sulco e logotipo.

Halo® solução oral é uma solução límpida e incolor isenta de partículas estranhas.

Solução gotas:

Após aberto, válido por 03 meses.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

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

Administração

Solução Oral

Halo® solução oral e comprimidos são para uso oral.

Halo® solução oral pode ser misturado com água para facilitar a administração da dose, mas não deve ser misturado com qualquer outro líquido. A solução diluída deve ser tomada imediatamente.

- Retire a tampa de plástico empurrando-a para baixo e girando-a no sentido anti-horário.
- Vire o frasco de cabeça para baixo sobre uma colher.
- Pressione suavemente as laterais do frasco e conte o número de gotas que você precisa tomar.
- Beba a solução imediatamente.
- Feche o frasco.

Posologia

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.

A segurança e eficácia das formulações orais de haloperidol em crianças abaixo de 6 anos não foram estabelecidas

Populações especiais

Insuficiência renal

A influência do comprometimento renal na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Não é recomendado ajuste posológico, mas recomenda-se precaução ao tratar pacientes com insuficiência renal (ver item "Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência renal").

Insuficiência hepática - formulações orais de haloperidol

A influência do comprometimento hepático na farmacocinética do haloperidol não foi avaliada. Como o haloperidol é extensamente metabolizado no fígado, recomenda-se reduzir pela metade a dose inicial e ajustar a dose com incrementos menores e a intervalos maiores do que em pacientes sem insuficiência hepática (ver item "5. Advertências e precauções - Problemas hepatobiliares" e "Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência hepática").

Retirada do tratamento

A retirada gradual do haloperidol é aconselhável (ver item "5. Advertências e Precauções - Resposta ao tratamento e retirada").

Dose perdida - formulações orais de haloperidol

Se os pacientes esquecerem de tomar uma dose, recomenda-se que tomem a dose seguinte como habitualmente. Eles não devem tomar uma dose dupla.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de estudos clínicos

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

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

As reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** nestes estudos estão na Tabela 1.

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

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 relatadas com incidência ≥ 1%.

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

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

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

Dados de estudos controlados por placebo e com comparador ativo – Reações Adversas relatadas com incidência <1%. Reações adversas adicionais que ocorreram em < 1% dos indivíduos tratados com **haloperidol** em qualquer um dos conjuntos de dados clínicos anteriormente mencionados estão listados na Tabela 3.

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

Distúrbios endócrinos
Hiperprolactinemia
Distúrbios psiquiátricos

Diminuição da libido
Perda da libido
Inquietação
Distúrbios do sistema nervoso
Disfunções motoras
Contração muscular involuntária
Síndrome neuroléptica maligna
Nistagmo
Parkinsonismo
Sedação
Distúrbios oftalmológicos
Visão embaçada
Distúrbios cardíacos
Taquicardia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Trismo
Torcicolo
Rigidez muscular
Espasmo muscular
Rigidez musculoesquelética
Contração muscular
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas
Amenorreia
Desconforto nas mamas
Dor nas mamas
Galactorreia
Dismenorreia
Disfunção sexual
Distúrbios menstruais
Menorragia
Distúrbios gerais e condições no local da aplicação
Distúrbios da marcha

Reações adversas identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol

As reações adversas relatadas por < 0,01% dos indivíduos relacionadas à molécula ativa que foram identificadas em ensaios clínicos com decanoato de haloperidol (formulação de depósito de ação prolongada) estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4. Reações Adversas Identificadas em Ensaios Clínicos com Decanoato de Haloperidol (Formulação de Depósito de Longa Duração)

Distúrbios do sistema nervoso
Acinesia, rigidez da roda dentada, fácies mascarada

Dados pós-comercialização

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

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

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Os sintomas de superdose de haloperidol constituem uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e reações adversas já referidas, predominando as reações graves do tipo extrapiramidal, hipotensão e sedação. A reação extrapiramidal é manifestada por rigidez muscular e por tremor generalizado ou localizado. Pode ocorrer hipertensão, em vez de hipotensão.
Em casos extremos, o paciente pode apresentar-se comatoso, com depressão respiratória e hipotensão, às vezes grave o suficiente para determinar um estado de choque. O risco de arritmias ventriculares possivelmente associadas a um prolongamento do intervalo QTc devem ser consideradas.

Tratamento
Não existem antídotos específicos. O tratamento é de suporte. A eficácia de carvão ativado em caso de superdose com haloperidol oral não foi estabelecida. A diálise não é recomendada no tratamento da sobredosagem porque remove apenas quantidades muito pequenas de haloperidol (ver item "Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais: Insuficiência renal").
Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser restabelecidas através do uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal. A depressão respiratória pode necessitar de respiração 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, como dopamina ou noradrenalina (norepinefrina). Não utilizar adrenalina (epinefrina), porque pode causar hipotensão grave quando usada com haloperidol.

Em casos de reações extrapiramidais importantes, administrar medicação antiparkinsoniana por via parenteral.

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

III- DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0298.0020
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446
SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

OU

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/12/2025

RM_0020_09-02