



DECAN HALOPER[®]
(decanoato de haloperidol)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução injetável

50 mg/mL

DECAN HALOPER®

decanoato de haloperidol



Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 50 mg/mL: embalagem contendo 3 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 mL contém:

decanoato de haloperidol70,52 mg*

*equivalente a 50 mg de haloperidol.

Veículo: álcool benzílico e óleo de gergelim.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento de manutenção de pacientes psicóticos crônicos estabilizados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de um estudo duplo-cego, multicêntrico, de avaliação de doses, com 105 indivíduos, para avaliar as taxas de exacerbações sintomáticas e de eventos adversos, sugerem que a dose de decanoato de haloperidol 200 mg/mês está associada a uma taxa mais baixa de exacerbação sintomática em relação às outras doses avaliadas (50 ou 100 mg/mês), com um risco aumentado mínimo de eventos adversos associados ou desconfortos associados com as outras doses. Paralelamente as taxas de piora com 100 mg (23%) e 50 mg (25%) não foram significativamente maiores do que aquelas vistas com a dose de 200 mg.

Numa revisão sistemática sobre o uso de decanoato de haloperidol no tratamento da esquizofrenia foi observado que o medicamento pode ter um efeito substancial na melhora dos sintomas e comportamentos associado à esquizofrenia em comparação ao placebo. A formulação de depósito (DEPOT) pode ser de grande auxílio para aqueles pacientes que necessitam do medicamento, porém apresentam restrições em relação ao uso de haloperidol oral. Como não há clara diferenciação entre decanoato de haloperidol e outros medicamentos de depósito, a escolha deve ser individualizada de acordo com as necessidades e características dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. KANE, J. M. *et al.* A multidosed study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. Ano 159, n. 4, p. 554-560, abr. 2002.
2. QURAIISHI, S.; DAVID, A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database System Rev.* ano 2, 2000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O decanoato de haloperidol é um éster de haloperidol com ácido decanoico e, como tal, um antipsicótico pertencente ao grupo das butirifenonas. Após injeção intramuscular, o decanoato de haloperidol é liberado gradativamente do tecido muscular e hidrolisado lentamente em haloperidol livre, que entra na circulação sistêmica.

O haloperidol é um potente antagonista central do receptor 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 nigrostriatais). O haloperidol provoca sedação psicomotora eficaz, o que explica o efeito favorável na mania.

A atividade nos gânglios da base provavelmente está por trás dos indesejáveis efeitos motores extrapiramidais (distonia, acatisia e parkinsonismo).

Os efeitos antidopaminérgicos do haloperidol nos lactotrópicos da hipófise anterior explicam a hiperprolactinemia devido à inibição da inibição tônica da secreção de prolactina mediada pela dopamina.

Estudos clínicos

Em estudos clínicos, relatou-se que a maioria dos pacientes recebeu tratamento prévio com haloperidol administrado por via oral antes da conversão ao decanoato de haloperidol. Ocasionalmente, os pacientes haviam sido previamente tratados com outro medicamento antipsicótico oral.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A administração do decanoato de haloperidol como uma injeção intramuscular de depósito resulta em uma lenta e sustentada liberação de haloperidol. A concentração plasmática aumenta gradualmente, com um pico de concentração na primeira semana após a injeção. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são atingidos em 2 a 4 meses em pacientes que recebem injeções mensais.

Distribuição

A ligação média às proteínas plasmáticas do haloperidol 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 endovenosa). 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 do haloperidol após injeção intramuscular de decanoato de haloperidol é em média de 3 semanas, sendo mais longa do que para as formulações não decanoato, nas quais a meia-vida de eliminação do haloperidol é em média de 24 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 endovenosa 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

A farmacocinética do haloperidol após injeções intramusculares de decanoato de haloperidol está relacionada com a dose. A relação entre a dose e o nível plasmático de haloperidol é aproximadamente linear para doses inferiores a 450 mg.

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 “hepatobiliares” no item “5. Advertências e precauções”).

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 tratados com formulações de haloperidol de ação curta, 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 decanoato de haloperidol com base na resposta do paciente. Isso deve levar em conta o tempo após a mudança na dose para atingir uma nova concentração plasmática em estado de equilíbrio e o tempo adicional para desencadear uma resposta terapêutica.

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 não clínicos baseados nos estudos convencionais de tolerabilidade local, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e carcinogenicidade não revelaram riscos para humanos. O haloperidol mostrou diminuir a fertilidade em roedores, limitada teratogenicidade, assim como efeitos embriotóxicos.

O haloperidol tem demonstrado bloquear os canais cardíacos de hERG em muitos estudos *in vitro* publicados. Em um número de estudos *in vivo*, a administração EV do haloperidol em alguns modelos animais tem causado significativo prolongamento do intervalo QTc nas doses de cerca de 0,3 mg/kg obtendo C_{max} 4 a 8 vezes maiores do que a concentração plasmática terapêutica máxima de 17 ng/mL em estudos clínicos. Essas doses endovenosas que prolongam o intervalo QTc não causaram arritmias. Em alguns estudos em animais, doses endovenosas mais altas de haloperidol de 1 mg/kg ou maiores causaram prolongamento do intervalo QTc e/ou arritmia ventricular com C_{max} plasmático 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 ao álcool ou outra droga depressora; doença de Parkinson; hipersensibilidade conhecida ao haloperidol ou a qualquer um dos excipientes da fórmula; demência com corpos de Lewy; paralisia supranuclear progressiva.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mortalidade

Casos raros de morte súbita têm sido reportados em pacientes psiquiátricos que recebem antipsicóticos, incluindo o decanoato de haloperidol. Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos possuem aumento no risco de morte. A análise dos 17 estudos clínicos placebos controlados (duração modal de 10 semanas), mostrou que grande parte dos pacientes que tomam medicamentos antipsicóticos atípicos apresentaram 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 podem 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 dos pacientes.

Efeitos cardiovasculares

Relatos muito raros de prolongamento do intervalo QT e/ou arritmias ventriculares em adição aos raros casos de morte súbita têm sido relatados com haloperidol (ver item “9. Reações Adversas”). Eles parecem ocorrer com maior frequência em altas doses e 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, deve-se ter cautela com os pacientes que apresentam condições prévias de prolongamento do intervalo QTc (síndrome do prolongamento do intervalo QTc, hipocalemia, hipomagnesemia, desequilíbrio eletrolítico, fármacos que prolongam o intervalo QTc doença cardiovascular, histórico familiar de prolongamento do intervalo QTc) especialmente se haloperidol for administrado parenteralmente (ver item “Efeitos Cardiovasculares” no item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). O risco de prolongamento de intervalo QTc e/ou arritmias ventriculares podem ser aumentados em altas doses ou com a administração parenteral, particularmente com a administração endovenosa.

DECAN HALOPER não deve ser administrado por via endovenosa.

Taquicardia e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) também foram relatadas ocasionalmente nos pacientes (vide “Reações Adversas”).

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. DECAN HALOPER deve ser usado com precaução em pacientes com fatores de risco para derrame.

Síndrome neuroléptica maligna

Como outros medicamentos antipsicóticos, o decanoato de 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 instituídos terapia de suporte adequada e cuidadoso monitoramento.

Discinesia tardia

Como com 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 mandíbulas. 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 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 DECAN HALOPER, se sua excreção for mais rápida do que a de haloperidol a fim de evitar o desenvolvimento ou piora dos sintomas extrapiramidais. O possível aumento da pressão intraocular deve ser considerado quando medicamentos anticolinérgicos, incluindo agentes antiparkinsonianos, são administrados concomitantemente com DECAN HALOPER.

Convulsão

Tem sido relatado que o decanoato de haloperidol pode desencadear convulsões. Recomenda-se precaução nos pacientes com uma história conhecida de epilepsia ou com pré-disposição a convulsões (por exemplo, abstinência ao álcool e lesões cerebrais).

Hepatobiliares

Como haloperidol é extensivamente metabolizado pelo fígado, recomenda-se ajuste de dose e cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver subitens “Populações especiais” e “Insuficiência hepática” no item “3. Propriedades farmacológicas”). Casos isolados de anormalidades na função hepática ou hepatite, mais frequentemente colestática, foram relatados (ver item “9. Reações Adversas”).

Sistema endócrino

A tiroxina pode facilitar a toxicidade do DECAN HALOPER.

A terapia antipsicótica em pacientes com hipertireoidismo deve ser apenas administrada com cautela e precisa sempre ser acompanhada por terapia para manter o estado tireoideano.

Efeitos hormonais dos medicamentos antipsicóticos incluem: hiperprolactinemia, que pode causar galactorreia, ginecomastia, oligorreia ou amenorreia. Casos muito raros de hipoglicemia e síndrome de secreção inapropriada de antidiuréticos hormonais foram relatados (ver item “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 fatores de risco possíveis para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com DECAN HALOPER e medidas preventivas devem ser tomadas.

Iniciação do tratamento

Pacientes que forem considerados para o tratamento com DECAN HALOPER tomem previamente haloperidol oral, para excluir a possibilidade de uma sensibilidade adversa inesperada ao haloperidol.

Pacientes com depressão

Como com todos os medicamentos antipsicóticos, o DECAN HALOPER não deve ser utilizado sozinho quando a depressão é predominante. Ele deve ser combinado com antidepressivos para tratar aquelas condições em que depressão e psicose coexistem (ver item “6. Interações Medicamentosas”).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

DECAN HALOPER pode reduzir a capacidade de atenção, principalmente com altas doses e no início do tratamento, redução essa que pode ser potencializada pela ingestão de bebidas alcoólicas. O paciente deve ser aconselhado a não dirigir veículos ou operar máquinas durante a terapêutica, pelo menos até que se conheça seu grau de suscetibilidade.

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 distúrbios alimentares.

Não têm sido demonstrados aumentos significativos nas anormalidades fetais em estudos populacionais amplos com o uso de decanoato de haloperidol. Houve casos isolados de defeitos neonatais após a exposição fetal ao decanoato de haloperidol em combinação com outras drogas. Estudos em animais demonstraram um efeito teratogênico do haloperidol (ver subitem “Dados pré-clínicos de segurança” no item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). DECAN HALOPER somente deverá ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial ao feto.

Lactação

O decanoato de 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 o uso do DECAN HALOPER for considerado essencial, os benefícios da amamentação devem ser avaliados contra os possíveis riscos

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

Uso em crianças

DECAN HALOPER não é indicado para pacientes pediátricos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos cardiovasculares

Como com outros medicamentos antipsicóticos, deve-se ter cautela quando DECAN HALOPER é usado em combinação com medicamentos que prolonguem o intervalo QTc (ver subitem “Efeitos cardiovasculares” no item “5. Advertências e Precauções”), 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 DECAN HALOPER é utilizado em combinação com medicamentos que sabidamente causam desequilíbrio eletrolítico (ver item subitem “Efeitos cardiovasculares” no item “5. Advertências e Precauções”).

Drogas que podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol

O haloperidol é metabolizado por muitas vias (ver subitem “Metabolismo” no item “3. Características Farmacológicas”). 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 diminuição da atividade enzimática da CYP2D6 pode aumentar as concentrações de haloperidol. O efeito da inibição do CYP3A4 e da diminuição da atividade da enzima CYP2D6 pode ser aditivo (ver item “Metabolismo” no item “Características Farmacológicas”). 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 “Efeitos cardiovasculares” no item “Advertências e Precauções”). O aumento do intervalo QTc foi observado quando o haloperidol foi dado em associação com os metabólitos inibidores do cetoconazol (400 mg/dia) ou 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 DECAN HALOPER 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 (*Hipericum 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 de associação com indutores do CYP3A4, recomenda-se que os pacientes sejam monitorizados e que se aumente a dose de DECAN HALOPER ou que o intervalo posológico seja ajustado, 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 DECAN HALOPER ou ajustar o intervalo posológico.

Efeito do haloperidol em outros medicamentos

Como ocorre com todos os medicamentos antipsicóticos, o DECAN HALOPER pode aumentar a depressão do sistema nervoso central produzida por outros agentes depressores do SNC, incluindo álcool, hipnóticos, sedativos ou analgésicos. Tem sido relatado um efeito aumentado sobre o SNC quando combinado com a metildopa.

O haloperidol pode antagonizar a ação da adrenalina e de outros agentes simpatomiméticos e reverter os efeitos dos agentes bloqueadores adrenérgicos, tal como a guanetidina, sobre a diminuição da pressão sanguínea.

O haloperidol pode prejudicar os efeitos antiparkinsonianos da levodopa e de outros medicamentos agonistas dopaminérgicos.

O haloperidol é um inibidor da CYP2D6. Ele inibe a metabolização de antidepressivos tricíclicos, aumentando, portanto, os níveis plasmáticos destas drogas.

Outras formas de interação

Em casos raros, os seguintes sintomas foram relatados durante o uso concomitante de lítio e decanoato de haloperidol: encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, distúrbios do tronco cerebral, síndrome cerebral aguda e coma. Muitos destes sintomas são reversíveis.

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

Antagonismo do efeito anticoagulante da fenindiona tem sido relatado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Aspecto físico: líquido oleoso límpido, cor amarelo claro a levemente laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DECAN HALOPER somente pode ser usado por adultos e é aplicado por via intramuscular nas nádegas, uma vez ao mês.

Como a resposta individual a DECAN HALOPER pode ser variável, é necessário ajuste da dose de acordo com a resposta do paciente.

DECAN HALOPER é recomendado para uso em pacientes psicóticos crônicos que requerem terapia antipsicótica parenteral. Estes pacientes devem ser previamente estabilizados com a medicação antipsicótica, antes de considerar a conversão para o DECAN HALOPER.

DECAN HALOPER deve ser usado apenas em adultos e foi formulado para fornecer terapia por um mês na maioria dos pacientes após uma única injeção por via intramuscular profunda na região glútea. Uma vez que a administração de volumes maiores que 3 mL é desconfortável para o paciente, tais volumes de injeção não são recomendados. DECAN HALOPER não deve ser administrado por via endovenosa.

Como a resposta individual a fármacos antipsicóticos pode ser variável, a dose deve ser determinada individualmente, sendo iniciada e titulada de uma forma melhor sob supervisão clínica cuidadosa. A dose inicial individual dependerá da gravidade da sintomatologia e da quantidade de medicação oral necessária para manter o paciente antes de iniciar o tratamento de depósito (DEPOT).

DECAN HALOPER deve ser injetado por **via intramuscular profunda**. A dose normal pode ser calculada a partir da dose oral de haloperidol ou da dose equivalente de outros antipsicóticos. A cada quatro semanas deve ser administrada uma dose correspondente a cerca de 20 vezes a dose oral diária de haloperidol, expressa em miligramas. De modo geral, na prática clínica, pode-se estabelecer que uma dose de 1 a 3 mL (50 a 150 mg) a cada quatro semanas é suficiente para condições psicóticas de grau leve a moderado. Nos casos mais graves, necessita-se de doses mais elevadas, podendo-se chegar até 6 mL (300 mg). De acordo com a evolução dos sintomas, as doses podem ser aumentadas ou diminuídas nas injeções subsequentes.

Uso em idosos e em pacientes debilitados

DECAN HALOPER pode ser utilizado em idosos e em pacientes debilitados, porém é recomendável iniciar o tratamento com doses baixas, por exemplo, 12,5 – 25 mg a cada 4 semanas, aumentando a dose apenas de acordo com a resposta do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nesta seção, as reações adversas são apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de decanoato de haloperidol (ou formulações não decanoato), com base na avaliação abrangente das informações disponíveis de evento adverso. Uma relação causal com o decanoato de haloperidol (ou formulações não decanoato) não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observadas nos 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 abertos e com comparador – Reações adversas relatadas com incidência ≥ 1%.**

A segurança do decanoato de haloperidol (15-500 mg/mês) foi avaliada em 410 indivíduos que participaram de 13 estudos clínicos para o tratamento da esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.

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

Tabela 1. Reações adversas relatadas por ≥ 1% dos indivíduos tratados com decanoato de haloperidol em estudos clínicos abertos e com comparador	
Classe de Sistemas/Órgãos Reações adversas	decanoato de haloperidol (n=410) %
Distúrbios do sistema nervoso	
Distúrbios extrapiramidais	
Tremor	13,6
Parkinsonismo	8,0
Sonolência	7,3
“Facies” em máscara	4,9
Acatisia	4,1
Sedação	3,4
	2,7
Distúrbios gastrintestinais	
Boca seca	
Constipação	3,4
Hipersecreção salivar	2,0
	1,2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	
Rigidez muscular	
	6,1
Distúrbios do sistema reprodutor e mamário	
Disfunção sexual	
	1,5
Distúrbios gerais e condições do local da administração	
Reação no local da administração	
	1,2
Investigações	
Aumento de peso	
	2,9

Dados de estudos clínicos abertos e com comparador – Reações adversas relatadas com incidência < 1%.

As reações adversas adicionais que ocorreram em < 1% dos indivíduos tratados com decanoato de haloperidol estão mencionados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por <1% dos indivíduos tratados com decanoato de haloperidol em estudos clínicos de decanoato de haloperidol abertos e com comparador
Distúrbios do sistema nervoso
Acinesia
Discinesia
Hipertonia
Distonia
Rigidez em roda denteada
Distúrbios oftalmológicos
Visão embaçada
Distúrbio visual
Crise oculógira
Distúrbios cardíacos
Taquicardia

Reações adversas identificadas nos estudos clínicos com haloperidol (formulações não-decanoato)

As reações adversas relacionadas a parte do ativo, que foram identificadas em estudos clínicos com haloperidol (formulações não decanoato) estão listadas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Reações adversas identificadas nos estudos clínicos com haloperidol (formulações não decanoato)
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia.
Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido, perda da libido, inquietação.

Distúrbios do sistema nervoso: síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia, bradicinesia, tontura, hipercinesia, hipocinesia, disfunção motora, contração involuntária dos músculos, nistagmo.

Distúrbios vasculares: hipotensão, hipotensão ortostática.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: trismo, torcicolo, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, fasciculação do músculo.

Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: amenorreia, galactorreia, distúrbios menstruais, disfunção erétil, desconforto nas mamas, dor nas mamas, dismenorreia, menorragia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: distúrbios da marcha.

Dados pós-comercialização

Os eventos adversos inicialmente identificados como reações adversas durante a experiência pós-comercialização de haloperidol estão listados a seguir. A revisão da pós-comercialização foi baseada na revisão de todos os casos incluindo haloperidol e produtos contendo decanoato de haloperidol. As frequências foram estimadas a partir de taxas de relatos espontâneos.

Reações muito raras (< 1/10.000), incluindo relatos espontâneos.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade.

Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão, insônia.

Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, dor de cabeça.

Distúrbios cardíacos: *Torsade de pointes*, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrassístole.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: broncoespasmo, laringoespasmos, edema da laringe, dispneia.

Distúrbios gastrintestinais: vômito, náusea.

Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, hepatite, colestase, icterícia, anormalidade no teste da função hepática.

Distúrbios da pele e 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 reprodutor e mamário: priapismo, ginecomastia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: morte súbita, edema de face, edema, hipotermia, hipertermia, abscesso no local da injeção.

Investigações: prolongamento do intervalo QTc, perda de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Como a ocorrência de superdose é menos provável com medicações parenterais do que com medicações por via oral, as informações apresentadas a seguir pertencem ao haloperidol via oral, modificado somente para refletir a duração prolongada da ação de decanoato de haloperidol.

Sinais e sintomas

Os sintomas de superdose de haloperidol constituem em uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e reações adversas já referidas, predominando as do tipo extrapiramidal grave, hipotensão e sedação. A reação extrapiramidal é manifestada por rigidez muscular, tremores generalizados ou localizados. A ocorrência de hipertensão, em vez de hipotensão é, também, possível. Em casos extremamente raros, o paciente pode se mostrar comatoso com depressão respiratória e hipotensão, às vezes grave o suficiente para determinar um estado de choque.

Deve-se considerar o risco de arritmias ventriculares, possivelmente associados com prolongamento do intervalo QTc.

Tratamento

Não existem antídotos específicos. O tratamento é de suporte. A diálise não é recomendada no tratamento de superdose porque remove apenas quantidades muito pequenas de haloperidol (ver subitem “Insuficiência renal” no item “3. Características Farmacológicas”).

Para pacientes comatosos, as vias aéreas devem ser reestabelecidas por uso de uma via orofaríngea ou tubo endotraqueal. A depressão respiratória pode exigir respiração artificial.

O ECG e os sinais vitais devem ser monitorados continuamente até a obtenção de parâmetros normais. Arritmias severas devem ser tratadas com medidas antiarrítmicas apropriadas.

A hipotensão e o colapso circulatório podem ser neutralizados pela administração endovenosa de fluidos, plasma ou concentrado de albumina e agentes vasopressores como a dopamina ou noradrenalina (epinefrina). Não usar adrenalina (epinefrina), porque pode causar hipotensão intensa na presença de DECAN HALOPER.

Caso ocorram reações extrapiramidais intensas, deve ser administrado medicamento antiparkinsoniano do tipo anticolinérgico, sendo que este medicamento deve ser mantido por várias semanas. Medicamentos antiparkinsonianos devem ser interrompidos muito cautelosamente, pois podem ocorrer sintomas extrapiramidais.

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

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

Registro MS – 1.0497.1133

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:

Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Ou

Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:

Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

Embalado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
Taboão da Serra – SP
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/2020	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/08/2020	2616294/20-6	11130 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	07/08/2020	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL CT 3 AMP VD AMB X 1 ML
30/06/2020	2090294/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/06/2020	1838884/20-1	11012 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	10/06/2020	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL CT 3 AMP VD AMB X 1 ML
31/05/2019	0484496/19-3	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL CT 3 AMP VD AMB X 1 ML
12/12/2018	1170001/18-7	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	RESSUBMISSÃO	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL CT 3 AMP VD AMB X 1 ML
29/06/2018	0521907/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/06/2018	0521907/18-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/06/2018	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL

01/09/2017	1858843/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	31/10/2016	2441543/16-0	10136 – SIMILAR – Inclusão de local de embalagem secundária	31/10/2016	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
15/01/2016	1167249/16-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/01/2016	1167249/16-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/01/2016	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO? 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL

11/05/2015	0409976/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/05/2015	0409976/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/05/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
21/08/2014	0692842/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60	21/08/2014	0692842/14-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60	21/08/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL