

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr Décanoate d'halopéridol injectable
(Décanoate d'halopéridol injectable)
50 mg et 100 mg d'halopéridol/mL**

Solution stérile pour injection intramusculaire

ANTIPSYCHOTIQUE

**Strides Pharma Canada Inc.
1565, Boul. Lionel-Boulet
Varenes, Quebec
J3X 1P7**

Date de révision : 27 mai 2020

N° de contrôle de la présentation : 238030

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Décanoate d'halopéridol injectable
(Décanoate d'halopéridol Injectable)
50 mg et 100 mg d'halopéridol/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antipsychotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le décanoate d'halopéridol, un dérivé ester de l'halopéridol obtenu par la condensation de l'halopéridol avec de l'acide décanoïque, possède les propriétés antipsychotiques de l'halopéridol. Lorsqu'il est administré sous forme d'implant intramusculaire (IM) dans de l'huile de sésame, les estérases présentes dans le sang et les tissus hydrolysent le décanoate d'halopéridol et assurent une libération lente de l'halopéridol neuroleptique actif, de l'implant jusqu'à dans la circulation systémique. Le délai d'action est de quelques jours après l'injection et l'effet thérapeutique se maintient pendant 2 à 4 semaines, bien qu'on puisse fréquemment obtenir un contrôle adéquat au moyen de 1 injection toutes les 4 semaines. Il est nécessaire d'exercer une surveillance étroite tout au long du traitement compte tenu des variations entre les réponses individuelles.

Le décanoate d'halopéridol possède des propriétés antiémétiques. Il présente une tendance marquée à provoquer des effets extrapyramidaux et il comporte des propriétés alpha-adrénergiques relativement faibles. Il peut également présenter des effets hypothermiques et anorexiantes et potentialiser l'action des barbituriques, des anesthésiques généraux et autres déprimeurs du SNC.

Comme dans le cas d'autres neuroleptiques, le mécanisme d'action du décanoate d'halopéridol n'a pas encore été entièrement élucidé, mais il a été attribué à l'inhibition du mécanisme de transport des monoamines cérébrales par l'halopéridol,

particulièrement en inhibant la transmission d'impulsions dans les neurones dopaminergiques.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique a été étudiée chez des patients atteints d'un trouble psychotique chronique et recevant des injections mensuelles pendant une période allant jusqu'à 2 ans. La dose initiale a été fondée sur l'observation selon laquelle la biodisponibilité de l'halopéridol oral est de 60 à 70 %, ce qui correspond à une dose mensuelle de décanoate d'halopéridol d'environ 20 fois la dose orale quotidienne. Les patients ont interrompu soudainement leur médicament oral d'entretien antérieur, et les concentrations plasmatiques d'halopéridol ont été mesurées à intervalles fixes après les injections. Au terme de la première période de 4 semaines, les concentrations plasmatiques d'halopéridol étaient comparables aux concentrations à l'état stable obtenues avec l'administration orale; toutefois, les concentrations étaient considérablement plus élevées immédiatement après l'administration de l'injection. On a observé une accumulation plasmatique au cours des 3 à 6 premiers mois; après quoi un état d'équilibre de 2 à 3 fois supérieur aux concentrations atteintes au cours du premier mois de traitement a été atteint.

Selon la dose (25 à 400 mg d'équivalents d'halopéridol), au terme de la période d'injection, les concentrations à l'état d'équilibre variaient d'environ 1 à 13 ng/mL; cette plage de concentrations plasmatiques était comparable à celle observée chez les patients qui ont pris de l'halopéridol par voie orale.

On a également mesuré les concentrations plasmatiques d'halopéridol chez des patients qui avaient d'abord reçu la concentration à 50 mg éq/mL de décanoate d'halopéridol et auxquels on a ensuite administré la concentration à 100 mg éq/mL. Aucun écart significatif dans les concentrations plasmatiques n'a été observé.

On estime que la demi-vie était d'environ 3 semaines. L'halopéridol est métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine et les fèces.

INDICATION ET UTILISATION CLINIQUE

Le décanoate d'halopéridol est utile dans la prise en charge des manifestations de la schizophrénie chronique.

CONTRE-INDICATIONS

L'halopéridol est contre-indiqué dans les états comateux et en présence d'une dépression du SNC attribuable à l'alcool ou autres médicaments déprimeurs. Il est aussi contre-indiqué dans les états dépressifs graves et dans les cas d'affections spasmodiques, de lésions des noyaux centraux du cerveau et de syndrome parkinsonien, sauf lorsqu'il s'agit de dyskinésies dues au traitement par la lévodopa. Son utilisation doit être à proscrire chez les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à ce médicament et chez les sujets séniles atteints de symptômes pseudoparkinsoniens préexistants.

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants, par conséquent, l'halopéridol est contre-indiqué pour ce groupe d'âge.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Dans le cadre d'études auprès de vastes populations, le décanoate d'halopéridol n'a pas démontré accroître l'incidence d'anomalies fœtales. On a fait état de cas isolés de malformations congénitales à la suite d'une exposition fœtale au décanoate d'halopéridol en association avec d'autres médicaments. On ne doit donc pas l'administrer aux femmes susceptibles d'être enceintes ou aux mères qui allaitent, sauf si le médecin juge que les avantages thérapeutiques éventuels du médicament l'emportent sur les risques pour le fœtus ou l'enfant. L'halopéridol est excrété dans le lait maternel. Des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez des nourrissons allaités dont la mère était sous traitement par le décanoate d'halopéridol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

De rares cas de mort subite ont été signalés chez des patients psychiatriques recevant des antipsychotiques, y compris le décanoate d'halopéridol. Étant donné que des prolongations de l'intervalle QT ont été observées pendant un traitement par le décanoate d'halopéridol, il est conseillé d'user de prudence chez les patients à risque de prolongation de l'intervalle QT (syndrome du QT long, hypokaliémie, médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QT).

Dyskinésie tardive

On sait que la dyskinésie tardive peut survenir chez les patients traités par des neuroleptiques ayant des propriétés antipsychotiques et par d'autres médicaments présentant une activité neuroleptique substantielle. Bien que le syndrome dyskinétique puisse se résorber en partie ou en totalité lorsqu'on met fin au traitement, celui-ci demeure irréversible chez certains patients. Présentement, il existe une certaine incertitude à savoir si le potentiel de provoquer une dyskinésie tardive diffère entre les neuroleptiques.

En raison de la prévalence significative de ce syndrome en association avec l'emploi de neuroleptiques, et puisqu'il n'existe aucun traitement efficace connu, l'utilisation chronique de ces médicaments devrait généralement être réservée aux patients pour lesquels les neuroleptiques s'avèrent efficaces et pour lesquels il n'existe aucune autre thérapie de rechange comportant moins de risques. S'il y a manifestation de dyskinésie tardive pendant un traitement par un neuroleptique, on doit mettre fin au traitement.

Le risque qu'un patient présente une dyskinésie tardive et que le syndrome devienne irréversible semble s'accroître avec la durée du traitement et la quantité totale de médicaments administrée, quoique, dans certains cas, une dyskinésie tardive peut se manifester à la suite d'une période de traitement relativement courte à faibles doses. Le risque de présenter une dyskinésie tardive peut donc être minimisé en réduisant la dose du médicament neuroleptique et sa durée d'administration, tout en tenant compte de la prise en charge efficace de l'état du patient. La poursuite du traitement continu par les neuroleptiques devrait être réévaluée périodiquement.

Signes neurologiques apparaissant lors du sevrage

Généralement, les patients recevant un traitement antipsychotique de courte durée ne présentent pas d'effets indésirables à la suite de l'arrêt soudain du traitement. Cependant, chez certains patients en traitement d'entretien, le retrait subit du traitement antipsychotique peut précipiter la survenue de signes dyskinétiques transitoires, qui, dans certains cas, sont impossibles à distinguer du syndrome de dyskinésie tardive (décrit ci-dessous), sauf en ce qui a trait à leur durée. On ne sait pas si le retrait graduel des médicaments antipsychotiques réduira le taux de survenue des signes neurologiques attribuables au retrait, mais, jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, il semble raisonnable d'opter pour un retrait graduel lorsqu'il est question d'antipsychotiques.

Dans de rares occasions, les symptômes suivants ont été signalés pendant l'emploi concomitant de lithium et d'halopéridol : encéphalopathie, symptômes extrapyramidaux, dyskinésie tardive, syndrome neuroleptique malin, trouble du tronc cérébral, syndrome cérébral aigu et coma. La plupart de ces symptômes étaient réversibles; le fait que ceci représente une entité clinique distincte demeure incertain. Quoiqu'il en soit, il est conseillé de cesser le traitement immédiatement si de tels symptômes surviennent chez des patients qui prennent en concomitance, du lithium et de l'halopéridol.

On doit surveiller attentivement les gens âgés ou affaiblis, à qui on administre le médicament, pour tout signe de léthargie et de sensation de soif diminuée causée par une inhibition centrale qui pourrait mener à une déshydratation et à une réduction de la ventilation pulmonaire, et donner suite à des complications comme une bronchopneumonie terminale.

Les risques professionnels

Bien que l'halopéridol soit un neuroleptique relativement non sédatif, une sédation peut se présenter chez certains patients. Les médecins doivent être conscients de cette possibilité et avertir leurs patients du danger que comportent certaines tâches exigeant une grande vigilance, du jugement et une coordination physique, comme la conduite d'automobiles et le maniement de machines dangereuses.

L'halopéridol peut prolonger l'action hypnotique des barbituriques et potentialiser les effets de l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC tels que les anesthésiques et les narcotiques. La prudence doit s'imposer lorsque l'halopéridol est administré avec de tels agents, et des ajustements dans la posologie de ceux-ci peuvent être nécessaires.

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie : Des cas d'acidose diabétique se sont déclarés chez des patients n'ayant aucun antécédent signalé d'hyperglycémie. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance initiale et périodique de leur glycémie et de leur poids corporel.

L'hyperprolactinémie : L'hyperprolactinémie de longue date, lorsqu'elle est accompagnée d'hypogonadisme, pourrait entraîner une déperdition de la densité minérale osseuse à la fois chez les femmes et les hommes.

Génito-urinaire : De rares cas de priapisme ont été signalés avec l'utilisation d'antipsychotiques comme l'halopéridol. Cet effet indésirable, comme avec d'autres antipsychotiques, ne semblait pas être lié à la dose et ne corrélait pas avec la durée du traitement.

PRÉCAUTIONS

L'administration d'halopéridol aux patients souffrant d'affections cardiaques graves devrait imposer la prudence, en dépit du fait qu'il soit bien toléré par les insuffisants cardiaques et qu'il ait donné des résultats favorables en maintien de la fonction cardiovasculaire des patients avec crises *excitatives*. Dans des cas très rares, l'halopéridol a semblé avoir contribué au déclenchement des crises chez des patients sujets à l'angine de poitrine. Une hypotension modérée peut survenir avec l'administration intramusculaire ou la prise de doses orales excessives d'halopéridol; il est toutefois rare que surviennent des vertiges et une syncope.

On a signalé que le décanoate d'halopéridol peut déclencher des crises. Il faut user de prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et ceux dont l'état les prédispose aux convulsions (p.ex., retrait de l'alcool et lésions cérébrales).

L'halopéridol, comme les autres antipsychotiques, doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale grave, et aux patients avec allergies connues ou antécédents d'allergies à d'autres neuroleptiques. La prudence est aussi conseillée en présence de phéochromocytome et d'états prédisposant à l'épilepsie tels que le sevrage d'alcool et les lésions cérébrales.

L'halopéridol a abaissé le niveau de cholestérol dans le sérum et le foie de singes. Une accumulation de desmostérol a été observée dans le sérum de rats ayant reçu à répétition, de fortes doses (10 mg/kg) d'halopéridol. Lors des études préliminaires chez l'homme, on a signalé de légères diminutions passagères de la cholestérolémie. Aucune baisse significative de la cholestérolémie n'a cependant été observée dans une étude portant sur un groupe de schizophrènes en traitement prolongé avec l'halopéridol, et aucune accumulation de desmostérol ou de 7-déhydro-cholestérol n'a été observée. Une diminution significative du cholestérol accompagnée de l'accumulation d'un autre stérol (possiblement 7-déhydro-cholestérol) a été rapportée chez des patients recevant un médicament lié sur le plan chimique (le triflupéridol) et une altération de la peau et des yeux (ichthyose et cataractes) est survenue sur la plan clinique avec un autre dérivé de la butyrophénone. On n'a observé aucune altération de la peau ou des yeux chez des patients traités par l'halopéridol, par contre, il est conseillé que tout patient sous traitement par l'halopéridol sur une longue période de temps soit sous étroite surveillance afin de déceler tout changement au niveau de la peau et des yeux. Si de tels changements se manifestent, on doit promptement mettre fin au traitement.

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été rapportés pendant l'utilisation d'antipsychotiques. Par conséquent, il est recommandé que les patients subissent un hémogramme avant la mise en route du traitement par l'halopéridol et par la suite périodiquement, tout au long du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On a rapporté que, dans un cas isolé, l'halopéridol a interféré avec les propriétés anticoagulantes du phénindione. On devrait donc garder en mémoire la possibilité qu'un effet semblable puisse se présenter lorsque ce produit est utilisé avec des anticoagulants.

L'halopéridol peut inhiber l'action de l'épinéphrine et d'autres agents sympathomimétiques et inverser les effets hypotenseurs des agents anti-adrénergiques, comme la guanéthidine.

On a signalé une accentuation des effets sur le SNC lorsque l'halopéridol est utilisé en association avec le méthyl dopa. L'halopéridol inhibe la métabolisation des antidépresseurs tricycliques, augmentant par le fait même les concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Lorsque des traitements prolongés par des médicaments inducteurs d'enzymes (comme la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine) sont ajoutés au traitement par l'halopéridol, il s'ensuit une réduction significative des concentrations plasmatiques d'halopéridol. Par conséquent, pendant un tel traitement d'association, il faut ajuster la posologie de l'halopéridol, au besoin. Après l'arrêt de tels médicaments, il sera nécessaire de réduire la dose d'halopéridol.

L'halopéridol peut altérer les effets antiparkinsoniens de la lévodopa. Si un médicament antiparkinsonien concomitant est nécessaire, celui-ci pourrait devoir être poursuivi pendant au moins quelques semaines après la dernière injection d'halopéridol en raison de la très longue demi-vie du décanoate d'halopéridol.

Le médecin doit tenir compte d'une possible augmentation de la pression intraoculaire lorsqu'il prescrit des anticholinergiques, y compris les agents antiparkinsoniens, en même temps que l'halopéridol.

L'action antiémétique de l'halopéridol peut obscurcir les signes de toxicité dus au surdosage d'autres agents ou masquer les symptômes de certaines maladies organiques, comme une tumeur au cerveau ou des obstructions intestinales.

Une neurotoxicité sévère (rigidité, incapacité à marcher ou à parler) peut survenir chez des patients atteints de thyrotoxicose qui reçoivent également des antipsychotiques, y compris l'halopéridol.

Des études de carcinogénicité sur des souris (18 mois) et sur des rats (24 mois) ont montré une augmentation significative des néoplasies des glandes mammaires et de l'incidence totale de tumeurs chez les souris femelles à 1,25 et 5 mg/kg/jour et des néoplasies de la glande pituitaire chez les souris femelles à 5 mg/kg. Une augmentation significative et proportionnelle à la dose d'hyperplasie de la glande pituitaire a été observée chez les rates à 1,25 et 5 mg/kg/jour. L'importance possible des ces observations chez l'homme demeure inconnue.

Les neuroleptiques élèvent les taux de prolactine; l'élévation persiste tout au long de l'administration à long terme. Des expériences de cultures tissulaires indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein chez les humains sont prolactine-dépendants *in vitro*, un facteur qui pourrait être important si la prescription de ces médicaments est contemplée pour un patient avec cancer du sein préalablement détecté. Bien que des troubles comme la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie, et l'impuissance ont été rapportés, qui sont présumés liés aux taux élevés de prolactine, l'importance clinique de taux sériques élevés de prolactine demeure inconnue pour la plupart des patients. Une augmentation des néoplasmes mammaires a été observée chez les rongeurs à la suite d'une administration chronique de neuroleptiques. Ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à date, par contre, n'ont fait état d'une association entre l'administration chronique de ces médicaments et les tumeurs mammaires : les données actuellement disponibles sont considérées trop limitées pour être concluantes.

On recommande aux patients qui envisagent un traitement par le décanoate d'halopéridol d'entamer d'abord un traitement par l'halopéridol oral pour exclure la possibilité d'une sensibilité indésirable inattendue à l'halopéridol.

Comme c'est le cas pour tout antipsychotique, le décanoate d'halopéridol ne doit pas être administré seul lorsque la dépression est prédominante. Il peut être associé à un

antidépresseur pour traiter les états dans lesquels la dépression et la psychose coexistent.

Dans le cadre d'études sur la pharmacocinétique, on a signalé des augmentations légères à modérées des concentrations du décanoate d'halopéridol lorsque l'halopéridol est administré conjointement aux médicaments suivants : quinidine, buspirone, fluoxétine. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie du décanoate d'halopéridol.

Effets sur la conduite automobile et l'emploi de machinerie

Un certain degré de sédation ou d'altération de la vigilance peut survenir, surtout aux plus fortes doses et lorsqu'on entame le traitement, et celle-ci peut être potentialisée par l'alcool. On doit aviser les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner de machinerie pendant le traitement, ou jusqu'à ce que leur susceptibilité soit connue.

Populations particulières, Femmes enceintes

Effets non tératogènes : Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris l'halopéridol) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent des risques de présenter des effets extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage après la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de trouble de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications variait. Dans certains cas, les symptômes étaient spontanément résolutifs, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont nécessité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

L'halopéridol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les avantages attendus pour la mère ne l'emportent largement sur les risques éventuels pour le fœtus.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets neurologiques sont les plus fréquents.

Symptômes extrapyramidaux

À l'instar de tous les neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir, p. ex., tremblements, rigidité, ptialisme, bradykinésie, akathisie, dystonie aiguë. Les maux de tête, les vertiges et les crises cérébrales ont également été signalées. La fréquence et la gravité des réactions extrapyramidales sont généralement liées à la dose et, en règle générale, ont tendance à se dissiper lorsque la dose est réduite ou que le médicament est temporairement interrompu. Il existe, toutefois, une variabilité considérable entre les patients et, bien que certains individus puissent tolérer des doses moyennes d'halopéridol plus fortes, de graves réactions extrapyramidales, exigeant l'abandon du médicament, peuvent survenir à des doses qui soient relativement faibles.

Des antiparkinsoniens du type anticholinergique peuvent être prescrits au besoin, mais ne devraient pas être prescrits à long terme en guise de mesure préventive.

Dyskinésie tardive

Comme c'est le cas de tous les antipsychotiques, la dyskinésie tardive peut se manifester chez certains patients sous traitement au long terme ou même une fois qu'on a mis fin au traitement médicamenteux. Le syndrome est caractérisé par des mouvements involontaires rythmiques de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire (p.ex. sortir la langue, gonfler les joues, plisser les lèvres, mâchonner). Ceux-ci sont parfois accompagnés de mouvements involontaires des extrémités. Les manifestations peuvent s'avérer permanentes chez certains patients.

Le syndrome pourrait être masqué lorsque le traitement est réinstauré, lorsque la dose est augmentée ou lorsqu'il y a conversion vers un autre médicament antipsychotique. Le traitement doit être abandonné le plus tôt possible.

La dystonie tardive, qui n'est toutefois pas associée au syndrome précité, a également été rapportée. La dystonie tardive qui se caractérise par l'exécution tardive des mouvements choréiques ou dystoniques, est souvent persistante, et a le potentiel de devenir irréversible.

Autres effets sur le SNC

Les effets le plus souvent rencontrés sont l'insomnie, les réactions dépressives et les états confusionnels toxiques. La somnolence, la léthargie, la stupeur et la catalepsie, la

confusion, l'agitation, l'anxiété, l'euphorie, le vertige, les crises de grand mal et l'exacerbation des symptômes psychotiques, y compris les hallucinations, ont également été signalés.

Système cardiovasculaire

La tachycardie, l'hypertension et les altérations à l'ECG, y compris les arythmies ventriculaires et/ou l'allongement de l'intervalle QT et les changements des tracés de l'ECG compatibles avec les configurations polymorphes des torsades de pointes ont été rapportés. Des cas d'hypotension sont survenus, mais aucun cas d'hypotension orthostatique grave n'a été signalé. Toutefois, le cas échéant, des mesures de soutien, notamment les vasopresseurs intraveineux (i.v.) comme la norépinéphrine, peuvent s'avérer nécessaires. On doit éviter l'épinéphrine; le décanoate d'halopéridol peut bloquer les effets vasoconstricteurs de ce médicament.

Système autonome

Sècheresse de la bouche, vision brouillée, rétention urinaire, incontinence, diaphorèse et priapisme, dysfonctions érectiles, œdème périphérique, transpiration ou salivation excessive, brûlements d'estomac, et dérèglementation de la température corporelle ont été rapportés.

Allergies et toxicités

L'incidence globale des changements hématologiques d'importance chez les patients sous halopéridol a été faible. À l'occasion, on a fait état de rapports impliquant une leucopénie et une leucocytose bénigne et généralement passagère, de réductions du nombre de globules rouges, d'anémie, et d'une tendance vers la lymphomonocytose. Rarement, on a signalé des cas d'agranulocytose avec l'emploi de l'halopéridol, et alors, seulement en association avec un autre médicament. Une insuffisance de la fonction hépatique (jaunisse ou hépatite) a rarement été rapportée. Un cas de photosensibilisation est connu et des cas isolés d'implication cutanée idiosyncrasique ont été signalés.

L'agranulocytose et la thrombocytopénie ont été rapportées rarement avec l'emploi de l'halopéridol, et alors, seulement en association avec d'autres médicaments.

Système endocrinien

Les effets hormonaux des neuroleptiques antipsychotiques comprennent l'hyperprolactinémie, qui peut causer une galactorrhée, une gynécomastie et une oligo- ou aménorrhée. Lactation, engorgement mammaire, mastalgie, irrégularités menstruelles, gynécomastie, impuissance, augmentation de la libido, altération de la glycémie et de très rares cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH ont été rapportés.

Appareil digestif

Brûlements d'estomac, nausées, vomissements, anorexie, perte de poids, gain de poids, constipation, diarrhée et pyalisme ont été rapportés.

Divers

Parmi les autres effets indésirables qu'on pourrait rencontrer, mentionnons l'œdème périphérique, l'hypocholestérolémie, l'alopécie, le laryngospasme, le bronchospasme, la profondeur accrue de la respiration et le stase pulmonaire/la pneumonie. On a signalé une hyperammoniémie chez un bambin de 5½ ans avec une citrullinémie, et un trouble hérité d'excrétion d'ammoniac, après un traitement par l'halopéridol.

Des cas de mort subite et inattendue ont été signalés en association avec l'administration d'halopéridol. La nature de l'évidence fait en sorte qu'il est impossible de déterminer avec précision quel rôle, s'il en est, l'halopéridol a joué dans l'aboutissement des cas rapportés. La possibilité que l'halopéridol ait causé la mort ne peut certes pas être exclue, mais on doit se rappeler que la mort subite et inattendue peut survenir chez les patients psychotiques lorsque leur état n'est pas traité ou lorsqu'ils sont traités par d'autres neuroleptiques.

Syndrome neuroleptique malin

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments neuroleptiques, un complexe de symptômes appelé syndrome neuroleptique malin (SNM) a été signalé. Les principales caractéristiques du SNM sont : hyperpyrexie, rigidité musculaire généralisée, altération de l'état mental (y compris signes catatoniques), et évidence d'instabilité autonome (pouls and tension artérielle irréguliers). L'hyperthermie est souvent un signe précurseur de ce syndrome. Des signes additionnels pourraient inclure : CPK élevé, myoglobinurie (rhabdomyolyse), et insuffisance rénale aiguë. Le SNM est

potentiellement mortel, exige un traitement symptomatique intensif and l'arrêt immédiat du traitement neuroleptique.

L'hyperpyrexie et le coup de chaleur, non liés au symptôme complexe décrit ci-dessus, ont également été rapportés.

On doit aviser les patients qu'ils risquent de graves constipations pendant le traitement par l'halopéridol, et qu'ils devraient en informer leur médecin si une constipation survient ou s'aggrave, car ils pourraient avoir besoin de laxatifs.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Symptômes

En général, les symptômes d'un surdosage ressembleraient à une exagération des effets pharmacologiques et des réactions indésirables connus, dont les plus marqués seraient : graves réactions pyramidales; hypotension ou sédation. Le patient semblerait comateux avec une dépression respiratoire et une hypotension qui pourrait être suffisamment grave pour produire un état semblable à un état de choc. La réaction extrapyramidale se manifesterait par une faiblesse ou une rigidité musculaire et des tremblements généralisés ou localisés tels que démontrés par les types akinétiques et agitants, respectivement.

Dans les cas extrêmes, le patient semblerait comateux avec une dépression respiratoire et une hypotension qui pourrait être suffisamment grave pour produire un état semblable à un état de choc. Le risque d'arythmie ventriculaire, possiblement associé à un allongement de l'intervalle QT doit être pris en considération. (Pour de plus amples renseignements au sujet des torsades de pointes, veuillez consulter la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Traitement

Puisqu'il n'existe aucun antidote spécifique, le traitement en est principalement un de soutien, mais un lavage gastrique ou l'induction de vomissements est conseillé (sauf si

le patient est émué, comateux ou en convulsion) suivi de l'administration de charbon activé. Pour les patients comateux, on doit dégager les voies respiratoires au moyen d'un tube oropharyngé ou d'une sonde endotrachéale, ou en cas de coma prolongé, par trachéostomie. La dépression respiratoire peut être neutralisée par la respiration artificielle et les respirateurs mécaniques. L'hypotension et le collapsus circulatoire peuvent être neutralisés par l'emploi de liquides intraveineux ou de plasma ou d'albumine concentrée et par les vasopresseurs comme la norépinéphrine.

L'épinéphrine est à proscrire car elle peut provoquer une profonde hypotension en présence d'halopéridol. En cas de graves réactions extrapyramidales, on doit administrer un médicament antiparkinsonien. Les signes vitaux et l'ECG doivent être surveillés, particulièrement pour déceler tout signe d'allongement de l'intervalle QT ou de dysrythmies et la surveillance doit se poursuivre jusqu'à ce que l'ECG soit normal. De graves arythmies devraient être traitées par des mesures antiarythmiques appropriées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administrer par injection intramusculaire en profondeur, préférablement dans le muscle fessier. **Ce médicament n'est pas destiné à l'administration intraveineuse.**

En tant que neuroleptique (dépôt) à action prolongée, l'halopéridol s'est révélé utile pour la gestion d'entretien de patients schizophrènes chroniques qui ont été stabilisés à l'aide de médicaments à action brève et qui bénéficieraient d'un transfert vers un traitement injectable à action prolongée. Le conversion au décanoate d'halopéridol devrait viser à maintenir un état clinique semblable ou supérieur à celui obtenu avec la thérapie antérieure chez les patients qui sont moins fiables quant à la prise de leur médicament oral sur une base régulière.

Il a été suggéré d'abandonner la médication antipsychotique avant d'instituer une thérapie par le décanoate d'halopéridol. Une supervision continue est requise pendant la période initiale d'ajustement de la dose afin de minimiser le risque de surdosage ou de suppression insuffisante de symptômes psychotiques avant la prochaine injection. Il

peut être nécessaire d'administrer un supplément oral d'halopéridol lorsque le dosage diminue pendant cette période.

La sélection de la dose initiale de décanoate d'halopéridol doit être basée sur la symptomatologie du patient et sa posologie antérieure de neuroleptique oral. Un ratio de 20 pour 1 de décanoate d'halopéridol à l'halopéridol oral semble produire des concentrations plasmatiques d'halopéridol à l'état d'équilibre comparables avec les deux formes posologiques. Par contre, on a également réussi à contrôler les symptômes psychotiques avec des doses reposant sur des ratios plus faibles (10 à 15 fois la dose d'entretien quotidienne d'halopéridol oral). Afin de réduire la survenue possible d'effets indésirables, il est recommandé d'initier le traitement par des doses plus faibles de décanoate d'halopéridol et d'augmenter la dose au besoin. L'expérience avec les patients qui ont transféré d'un autre neuroleptique au décanoate d'halopéridol est limitée. Si un tel transfert est jugé souhaitable, on suggère que le patient se convertisse initialement à la forme orale d'halopéridol lorsqu'il délaissera son antipsychotique antérieur, afin d'exclure la possibilité d'une sensibilité indésirable inattendue à l'halopéridol.

La durée d'action moyenne du décanoate d'halopéridol est de 4 semaines. La fréquence d'administration et la posologie doivent, par contre, être fixées individuellement pour chaque patient. On ne doit pas augmenter la dose avec l'intention de prolonger l'intervalle entre les injections au-delà de 4 semaines, puisque de plus fortes doses peuvent accroître l'incidence des symptômes extrapyramidaux et autres effets indésirables. À l'occasion, certains patients peuvent avoir besoin de doses plus fortes et/ou d'intervalles d'injection plus courts, comme aux 3, voire aux 2, semaines.

L'expérience clinique avec des doses de décanoate d'halopéridol supérieures à 300 mg a été limitée et des doses beaucoup moins élevées sont généralement adéquates pour atteindre un contrôle des symptômes. Afin de minimiser la survenue possible d'effets indésirables graves et potentiellement irréversibles, on doit utiliser la dose la plus faible du neuroleptique capable de procurer une prise en charge efficace du patient.

Une fois que l'ajustement posologique approprié est atteint, une réévaluation régulière est considérée essentielle pour permettre des ajustements subséquents assurant ainsi l'utilisation de la dose efficace la plus faible pour chaque individu.

Personnes âgées et patients affaiblis

On recommande des doses initiales plus faibles et un ajustement posologique plus graduel chez les personnes âgées et les patients affaiblis.

Les patients qui nécessitent de plus fortes doses de décanoate d'halopéridol et/ou ceux qui se plaignent d'inconfort en raison d'un large volume d'injection peuvent se voir administrer de préférence le décanoate d'halopéridol à 100 mg éq/mL plutôt que le décanoate d'halopéridol à 50 mg éq/mL.

Comme pour toute injection huileuse, il est important de s'assurer, par aspiration avant l'injection, qu'une injection intravasculaire ne survient pas par inadvertance.

Une seringue sèche et une aiguille sèche de 5 cm de calibre 21 devraient être utilisées pour les patients avec une quantité normale de gras corporel. Pour les patients obèses, on doit injecter avec une aiguille de 6,5 cm afin de s'assurer que l'injection pénètre le muscle.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

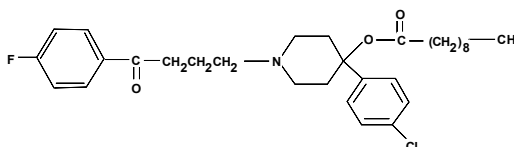
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre/commun : décanoate d'halopéridol

Nom chimique :

- 1) Acide décanoïque, 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-(oxobutyl)]-4-pipéridinyl ester.
- 2) Acide décanoïque, ester avec 4-[4-(p-chlorophényl)-4-hydroxypipéridino]-4'-fluorobutyrophénone.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₁H₄₁ClFNO₃

Masse moléculaire : 530.13

Description : Le décanoate d'halopéridol est une poudre blanche à jaune pâle. Il est peu soluble dans l'eau; et soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acétone et le chloroforme.

COMPOSITION

Chaque mL du décanoate d'halopéridol injectable contient du décanoate d'halopéridol (équivalent à 50 mg ou 100 mg d'halopéridol), et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool benzylique (1,2 % v / v comme agent de conservation), huile de sésame (comme excipient).

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante 15-30°C (59-86°F). Ne pas réfrigérer ou congeler. Protéger de la lumière. Jeter 28 jours après la ponction initiale. Gardez dans son emballage jusqu'à l'utilisation.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le décanoate d'halopéridol injectable (décanoate d'halopéridol injectable) 50 mg et 100 mg d'halopéridol/mL est disponible en fioles unidoses de 1 mL et fioles multidoses de 5 mL.

PHARMACOLOGIE

Le profil pharmacologique de l'halopéridol chez les animaux de laboratoire est comparable à celui des phénothiazines (antipsychotiques). Comme dans le cas des autres neuroleptiques, il diminue le comportement locomoteur et exploratoire (ambulation et défécation « émotionnelle ») chez les rats, à de faibles doses, et induit l'immobilité cataleptique et la ptose palpébrale à de plus fortes doses. L'halopéridol est plus puissant que la chlorpromazine pour abolir le réflexe de redressement chez les souris (puissance par milligramme deux fois supérieure à celle de la chlorpromazine). Il diminue également l'alimentation et le gain pondéral chez les animaux de laboratoire, et exerce un effet épileptogène à des doses subtoxiques. L'halopéridol diminue la réponse d'évitement conditionnée lors du test du « jumping box » (puissance par milligramme 16 fois supérieure à celle de la chlorpromazine chez les rats). Il inhibe l'activité induite par l'amphétamine chez les rats et les vomissements induits par l'apomorphine chez les chiens (puissance en milligramme 50 fois supérieure à celle de la chlorpromazine), mais il est plus faible que la chlorpromazine en ce qui a trait au prolongement de la durée du sommeil induit par un barbiturique. Ses propriétés adrénolytiques sont relativement faibles. Des doses équivalentes d'halopéridol et de chlorpromazine sont nécessaires pour causer une hypotension significative chez le chat et de l'hypothermie chez le rat. Chez les chiens et les chats, il diminue les contractions induites par l'épinéphrine de la membrane nictitante, mais est moins efficace contre la norépinéphrine. Selon des études menées chez le lapin, il semble que la diminution de réponse à la formation réticulaire produite par le médicament pourrait être plus importante dans la partie caudale de cette région. Les changements de l'activité EEG produits par l'halopéridol sont similaires à ceux observés avec les dérivés de la phénothiazine.

On a étudié la durée de l'activité antiémétique de doses intramusculaires uniques de décanoate d'halopéridol chez les chiens. Le médicament a permis de protéger 50 % des chiens contre les vomissements induits par l'apomorphine pendant 14 jours, avec une dose de 0,63 mg/kg, pendant 28 jours avec une dose de 2,5 mg/kg et pendant jusqu'à 56 jours avec une dose de 10 mg/kg.

Au cours d'une autre étude, une dose de 6 mg/kg à une concentration de 10 % de décanoate d'halopéridol a permis de protéger 5 chiens sur 5 pendant une moyenne de 49 jours, tandis qu'une dose de 2 mg/kg à la même concentration a offert une protection pendant 29 jours. L'efficacité d'une dose de 6 mg/kg à une concentration de 5 % était plus variable et, en moyenne, de plus courte durée. Le délai de l'activité antiémétique survenait habituellement plus de 4, mais moins de 24 heures après l'administration. Une diminution légère ou modérée de l'activité motrice a été observée au cours des quelques premiers jours.

Une étude menée chez les chiens et visant à examiner la relation entre la dose sous-cutanée d'halopéridol, la concentration plasmatique et l'activité antiémétique a révélé que tous les chiens de l'étude vomissaient lorsque les concentrations plasmatiques d'halopéridol étaient inférieures à 1 ng/mL, tandis que tous étaient protégés lorsque les concentrations plasmatiques étaient supérieures à 1 ng/mL. Des études pharmacocinétiques menées chez le chien révèlent que la dose unique de décanoate d'halopéridol nécessaire pour maintenir au moins 1 ng/mL au cours d'une période de 28 jours varie de 2 à 3,8 mg/kg. Après une administration répétée, une dose de 1 mg/kg est presque, mais pas tout à fait, suffisante pour maintenir une concentration plasmatique de 1 ng/mL pendant 28 jours.

Pharmacocinétique

On a fait l'étude des caractéristiques pharmacocinétiques du décanoate d'halopéridol chez les Beagles après l'administration unique et répétée de différentes doses. Les concentrations plasmatiques d'halopéridol ont été déterminées par radio-immuno-essai.

Après l'administration de doses uniques (équivalentes à 0,5, 1, 2, 4, et 8 mg d'halopéridol base/kg), les concentrations plasmatiques d'halopéridol étaient maximales de 4 à 11 jours après l'administration. À la dose la plus faible, on a observé des concentrations plasmatiques détectables une heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques ont diminué de façon monophasée pour les doses les plus

faibles (0,5 et 1 mg/kg) et de façon biphasée pour les doses les plus fortes (2, 4 et 8 mg/kg), ce qui correspond à des demi-vies de 12 à 20 jours pour la première phase et de plus de 40 jours pour la deuxième phase.

Après l'administration répétée de l'équivalent de doses de 1, 4 et 16 mg d'halopéridol base/kg, à des intervalles de 4 semaines pendant six mois, on a observé des concentrations plasmatiques maximales d'halopéridol de 3 à 9 jours après chaque administration. L'état stable est atteint après la troisième injection, pour la dose la plus faible, et après la sixième injection pour les deux doses les plus fortes. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre étaient respectivement 1,5, 2 et 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques observées 4 semaines après l'administration de la première dose. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient liées à la dose.

Les concentrations tissulaires d'halopéridol, trois semaines après la septième dose intramusculaire de décanoate d'halopéridol, étaient les plus élevées dans le foie et les surrénales. Des concentrations nettement plus faibles ont été observées dans le cerveau, le poumon, le rein, le gras et les muscles squelettiques. Les concentrations tissulaires dépassent de nombreuses fois les concentrations plasmatiques.

Des études de liaison au récepteur ont révélé que l'affiné du décanoate d'halopéridol pour les récepteurs neuroleptiques est négligeable, ce qui indique que le décanoate d'halopéridol est un pro-médicament qui n'est pas actif comme tel, mais qui doit être transféré par hydrolyse enzymatique dans le médicament actif halopéridol, afin de produire un effet pharmacologique.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

On a estimé que la DL₅₀ intramusculaire chez les rats était supérieure à 400 mg/kg. Des tentatives visant à déterminer la DL₅₀ ont échoué parce que la dose maximale qui a pu être injectée sans fuite était de 400 mg/kg à l'aide de la préparation de 50 mg/éq./mL et de 800 mg/kg à l'aide de la préparation de 100 éq/mL.

Des effets indésirables similaires ont été observés chez les rats ayant reçu l'une des deux préparations du médicament. Ces effets sont notamment les suivants : diminution de l'activité, relaxation des paupières, apparence négligée, chromorhinorrhée et

hyperréactivité au toucher. Les effets suivants ont également été observés : chromodacryorrhée, hyperémie de la peau et des coussinets, dos voûté, maigreur, poil abdominal taché d'urine, diarrhée et larmoiement.

Études de toxicité subaiguë et chronique

Au cours d'une étude d'irritation à dose unique, une dose de 0,4 mL de décanoate d'halopéridol en 4 concentrations différentes (équivalentes à 40, 50, 75 et 100 mg base/mL d'halopéridol) a été administrée à des lapins par voie intramusculaire. Au cours d'une phase d'observation de 14 jours, on a observé une légère irritation locale sur environ la moitié des points d'injection à toutes les concentrations de solutions de décanoate d'halopéridol sans réponse à la dose. Un groupe témoin, qui a reçu 25 mg/mL de décanoate de fluphénazine par voie IM, n'a présenté aucune irritation locale.

Lors d'une autre étude intramusculaire de toxicité et d'irritation, on a administré hebdomadairement du décanoate d'halopéridol à des lapins pendant une période de 13 semaines, à raison de 0, 5, 25 et 50 mg d'halopéridol base/kg. Les effets attribués au traitement médicamenteux étaient les suivants : érythème au point d'injection (aucune relation apparente entre la dose et l'incidence ou la gravité), diminution du gain pondéral (liée à la dose) et diminution du poids du foie.

La toxicité du décanoate d'halopéridol a été étudiée chez les chiens qui ont reçu des injections IM mensuelles de placebo ou de décanoate d'halopéridol (équivalent à 1, 4 et 16 mg d'halopéridol base/kg) pendant 6 mois. Tous les animaux ont survécu à l'étude. Aucun effet lié au médicament n'a été observé à l'exception d'une augmentation et de la prolifération des cellules basales dans les prostates des chiens recevant de fortes doses, par rapport aux animaux témoins.

Au cours d'une évaluation de 18 mois réalisée chez les rats, on a ajouté à l'alimentation des doses moyennes d'halopéridol de 33,0, 14,5, 6,5 et 3,5 mg/kg/jour. Aucune anomalie macroscopique ou microscopique n'a été observée. Toutefois, au terme de l'évaluation, on a observé une diminution des poids corporels moyens et de l'alimentation.

Deux évaluations d'innocuité de l'halopéridol ont été effectuées chez les chiens. Lors d'une étude, les chiens ont reçu des doses de 2,0, 0,5 ou 0 mg/kg/jour pendant 6 mois. Lors de l'autre, ils ont reçu des doses de 12,0, 6,0, 2,0 ou 0 mg/kg/jour pendant 12 mois. Aucun animal n'est mort dans l'une ou l'autre étude, et aucun des chiens visés par l'évaluation de 6 mois n'a présenté d'effets toxiques liés au médicament (macroscopique

ou microscopique). Au cours de l'étude de 12 mois, on a observé une diminution du gain pondéral, des convulsions, des tremblements et des vomissements uniquement à des doses plus fortes. Un engorgement mammaire passager et une lactation se sont produits chez 6 des 12 chiennes, mais ceux-ci n'étaient pas liés à la dose. On a observé une toxicité hépatique liée à la dose accompagnée de changements hépatocellulaires chez les chiens recevant les deux doses les plus fortes et possiblement toutes les doses. Les altérations de la TGPS (hausse) étaient réversibles puisqu'elles se sont résorbées chez les animaux étudiés pendant un mois après l'interruption de l'administration; les coupes du foie des animaux sacrifiés à ce moment ont également indiqué que les altérations cellulaires avaient tendance à se résorber.

Études sur la reproduction

Lorsqu'on a administré de l'halopéridol à des rats (0,6 à 3,0 mg/kg), des lapins (1,0 et 6,0 mg/kg) et des chiens (1,0 à 4,0 mg/kg), l'incidence d'effets tératogènes sur la progéniture de chacune de ces espèces n'était pas supérieure à celle observée dans les groupes témoins respectifs. Chez les rats recevant des doses de médicament (4,0 mg/kg) suffisamment importantes pour produire une nette dépression du SNC, on a observé une augmentation du temps d'accouchement. Les données disponibles donnent à penser que chez les rats, l'administration de fortes doses orales (1,9 mg/kg) pourrait diminuer la libido, et que l'administration de doses i.v. encore plus fortes (3,0 mg/kg) pourrait diminuer la nidation. On a observé une incidence accrue de résorptions fœtales chez les lapins recevant 6,0 mg/kg par voie orale. Toutefois, cet effet n'a pas été observé à une dose de 1,0 mg/kg administrée par voie orale.

Études de cancérogénicité

On a administré à des rats des doses d'halopéridol de 0, 0,31, 1,25 et 5,0 mg/kg/jour en guise de médicament ou dans leur alimentation, pendant 24 mois. Le taux de survie était moins qu'optimal dans tous les groupes posologiques, réduisant ainsi le nombre de rats à risque.

Les rats et rates recevant des doses moyennes et fortes ont affiché une diminution du gain pondéral. Une diminution temporaire s'est également produite chez les femelles recevant de faibles doses. Aucune lésion macroscopique liée au médicament ou à la dose n'a été observée chez les rats. On a observé chez les rates recevant les fortes doses une augmentation de l'incidence de stimulation des glandes mammaires.

L'incidence accrue d'observations histopathologiques chez les mâles traités comprenait le parenchyme de la rate et la pigmentation folliculaire, à une dose de 5,0 mg/kg, et le développement de glandes mammaires, à des doses de 5,0 et de 1,25 mg/kg. Parmi les changements significatifs observés chez les femelles figuraient l'hyperplasie de l'hypophyse et la pigmentation du parenchyme de la rate à des doses de 5,0 et 1,25 mg/kg, et une augmentation de la pigmentation folliculaire de la rate, le développement de glandes mammaires et la pigmentation du parenchyme à une dose de 5,0 mg/kg.

Au cours d'une étude de cancérogénicité de 18 mois menée sur des souris, on a ajouté des doses de 0, 0,31, 1,25 et 5,0 mg/kg/jour d'halopéridol à l'alimentation quotidienne normale des animaux. Les observations cliniques effectuées comprenaient une augmentation de l'incidence des masses sous-cutanées à des doses de 5,0 et de 1,25 mg/kg chez les femelles et un effet sédatif à la fois chez les souris mâles et les femelles, à une dose de 5,0 mg/kg.

Les observations effectuées lors de l'autopsie ont révélé un certain nombre d'altérations liées au médicament et à la dose. Chez les souris femelles, on a observé une augmentation de l'incidence de stimulation des glandes mammaires et une tuméfaction de l'hypophyse fréquemment accompagnée de changements hémorragiques, à des doses de 5,0 et 1,25 mg/kg. Parmi les autres observations macroscopiques non liées à la dose figuraient une augmentation de l'incidence d'anémie chez les mâles recevant des doses de 0,31 mg/kg, une augmentation de l'incidence d'obésité chez les femelles recevant des doses de 0,31 mg/kg et une augmentation de l'incidence de tuméfaction de la rate chez les femelles recevant des doses de 1,25 mg/kg.

Parmi les modifications néoplasiques figuraient des augmentations de l'incidence de carcinome de la glande mammaire et d'adénome de l'hypophyse liées à la dose, chez les femelles recevant des doses de 5,0 et 1,25 mg/kg.

L'augmentation de l'incidence d'autres changements histopathologiques qui a été observée chez les souris traitées ne touchait que les femelles. Ces changements étaient les suivants : infiltration de cellules inflammatoires dans les glandes mammaires et métaplasie à des doses de 5,0 et de 1,25 mg/kg et sécrétion, fibrose et hyperplasie à une dose de 5,0 mg/kg; ectasie de l'hypophyse à des doses de 5,0 et de 1,25 mg/kg et hyperplasie à une dose de 5,0 mg/kg; myélopoïèse des nœuds lymphatiques à une dose de 5,0 mg/kg et myélopoïèse de la surrénale et dilatation des tubules rénaux à une dose de 1,25 mg/kg.

On croit que les changements des glandes mammaires et de l'hypophyse sont liés à l'augmentation connue de la sécrétion et de la synthèse de prolactine découlant de l'antagonisme de la dopamine.

RÉFÉRENCES

- 1) Ban TA, Ceskova E. Long-acting antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1980; 16(4): 6-13.
- 2) Chouinard G, et al: A double-blind, controlled clinical trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 108-109.
- 3) Cressman WA, Bianchine JR, Slotnick VB, Johnson PC, Plostnieks J. Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration. *Eur J Clin Pharm* 1974; 7: 99.
- 4) Deberdt R, Elens P, Berghmans W, Heykants J, Woestenborghs R, Driesens F, Reyntjens A, Van Wijngaarden I. Intramuscular haloperidol decanoate for neuroleptic maintenance therapy. Efficacy, dosage schedule and plasma levels. *Acta Psychiat Scand* 1980; 62: 356-363.
- 5) De Buck RP, et al: Theoretical and practical importance of plasma levels of haloperidol. Correlations with clinical and computerized EEG data. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 1981; 5: 499-502.
- 6) Forsman A, Ohman R. Applied pharmacokinetics of haloperidol. *Man Curr Ther Res* 1977; 21: 396-411.
- 7) Haloperidol in psychiatry. *The Medical Letter* 1975; Jan. 31, 17(3).
- 8) Holley FO, Magliozzi JR, Stanski DR, Lombrozo L, Hollister LE. Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses. *Clin Pharmacol & Therap* 1983; 33(4): 477-484.
- 9) Nair NPV, et al. A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: Efficacy, safety, and dosage equivalence. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6(1): 30S-37S.
- 10) Reyntjens AJM, et al: Pharmacokinetics of haloperidol decanoate. A 2-year follow-up. *Int Pharmacopsychiat* 1982; 17: 238-246.
- 11) Roose K. Haloperidol decanoate as a replacement for maintenance therapy with intramuscular fluphenazine decanoate in schizophrenia and other chronic psychoses. *Acta Psychiat Belg* 1982; 2: 216-223.
- 12) Suy E, Woestenborghs R, Heykants J. Bioavailability and clinical effect of two different concentrations of haloperidol decanoate. *Curr Therap Res* 1982; 31(6): 982-991.

- 13) Viukari M, Salo H, Lamminsivu U, Grodin A. Tolerance and serum levels of haloperidol during parenteral and oral haloperidol treatment in geriatric patients. *Acta Psychiat Scand* 1982; 65: 301-308.
- 14) Youssef HA. A one-year study of haloperidol decanoate in schizophrenic patients. *Curr Therap Res* 1982; 31(6): 976-981.
- 15) Zisis NP, Psaras M, Lyketsos G. Haloperidol decanoate, a new long-acting antipsychotic, in chronic schizophrenics: Double-blind comparison with placebo. *Curr Therap Res* 1982; 31(4): 650-655.
- 16) CPS Monograph. Haldol® LA (Haloperidol Decanoate) - Antipsychotic. IN: Gillis MC, Welbanks L, Bergeron D, et al, eds. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Canadian Pharmacists Association, Ottawa, 1998; pp. 688-689.
- 17) Product Monograph. Haldol® LA (Haloperidol Decanoate) - Antipsychotic Agent. McNeil Pharmaceutical (Canada) Ltd., Stouffville, Ontario, November 14, 1988.
- 18) Product Monograph. APO-HALOPERIDOL LA Injectable (Haloperidol Decanoate Injection) – Antipsychotic Agent. Apotex Inc., Weston, Ontario, October 17, 2011; Control No.: 148961

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Décanoate d'halopéridol injectable 50 mg/mL et 100 mg/mL

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de décanoate d'halopéridol injectable et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du décanoate d'halopéridol injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament est utilisé pour la prise en charge des manifestations de la schizophrénie chronique.

Les effets de ce médicament :

Le décanoate d'halopéridol injectable est un médicament antipsychotique qui a des effets sur les éléments chimiques dans le cerveau qui sont responsables des communications entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Ces produits chimiques sont appelés dopamine et sérotonine. On ne sait pas exactement comment l'halopéridol fonctionne. Cependant, il semble rétablir l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser le décanoate d'halopéridol injectable:

Vous ne devez pas utiliser le décanoate d'halopéridol injectable si vous :

- êtes allergique à l'halopéridol, à l'un de ses ingrédients ou aux phénothiazines;
- êtes atteint d'une affection médicale appelée phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale);
- êtes atteint d'un trouble cardiaque ou vasculaire grave;
- présentez des troubles rénaux;
- présentez des lésions cérébrales;
- êtes atteint d'une maladie hépatique;
- êtes atteint d'un trouble globulaire comme l'anémie, d'une faible numération des globules blancs ou des plaquettes;
- souffrez de somnolence, d'une respiration lente ou d'un pouls faible;

- présentez une diminution de la vigilance découlant de certains médicaments que vous prenez ou de votre consommation d'alcool;
- allez recevoir une anesthésie dans la colonne vertébrale ou dans une région comme le bras, la jambe ou la partie inférieure du corps.

L'ingrédient médicamenteux de ce médicament :

Décanoate d'halopéridol.

Les ingrédients non médicamenteux de ce médicament :

Le décanoate d'halopéridol injectable contient les ingrédients non médicamenteux suivants : alcool benzylique (1,2 % comme agent de conservation) et huile de sésame (comme excipient).

Les formes posologiques de ce médicament :

Le décanoate d'halopéridol injectable 50 mg/mL et 100 mg/mL est disponible en fioles unidoses de 1 mL et fioles multidoses de 5 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Selon des études portant sur divers médicaments faisant partie du groupe dont fait partie le décanoate d'halopéridol injectable, ils sont associés à une augmentation du taux de décès lorsqu'utilisés chez des patients âgés présentant une démence. Le décanoate d'halopéridol injectable n'est pas indiqué chez des patients âgés présentant une démence.

AVANT l'administration du décanoate d'halopéridol injectable, avisez votre professionnel de la santé si :

- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, de glaucome ou d'hypertrophie prostatique;
- vous êtes alcoolique. Vous ne devriez pas prendre le décanoate d'halopéridol injectable si vous êtes sous l'influence de l'alcool.
- vous êtes enceinte. Le décanoate d'halopéridol injectable ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que votre médecin est d'avis que les bienfaits l'emportent clairement sur les risques potentiels au fœtus;
- vous prenez des barbituriques, des analgésiques, des narcotiques, des antihistaminiques ou d'autres médicaments qui causent la somnolence;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients;
- vous présentez ou avez présenté un évanouissement ou une crise;
- vous allaitez.

Le décanoate d'halopéridol injectable peut compromettre les capacités mentales et (ou) physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses, comme conduire une voiture ou opérer une machine, surtout pour les premiers jours de thérapie. Vous devez être prudent lors de l'exécution de tâches potentiellement dangereuses.

Effets chez les nouveau-nés :

Dans certains cas, les bébés nés de mères prenant le décanoate d'halopéridol pendant la grossesse ont présenté des symptômes graves nécessitant une hospitalisation. Il arrive que les symptômes se résorbent sans intervention. Soyez prêt à obtenir des soins médicaux d'urgence pour votre nouveau-né s'il présente une difficulté à respirer, une somnolence excessive, une raideur ou une mollesse musculaire (comme une poupée de chiffon), des tremblements ou une difficulté à manger.

Les personnes prenant le décanoate d'halopéridol injectable doivent éviter :

- l'exposition à la chaleur extrême;
- certains types d'insecticides (« organophosphorés »), y compris des insecticides pour l'agriculture, pour les animaux (contrôle des puces et des tiques) et contre les organismes nuisibles dans la maison et le jardin étant donné que les médicaments comme le décanoate d'halopéridol injectable en augmentent la toxicité. Soyez prudent si vous utilisez ces produits pendant que vous utilisez le décanoate d'halopéridol injectable.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Le décanoate d'halopéridol injectable peut intensifier les effets de l'alcool. Vous ne devriez pas consommer de boissons alcoolisées pendant que vous prenez le décanoate d'halopéridol injectable.

Informez votre médecin de tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux, les produits à base de plantes (comme le millepertuis) et les médicaments prescrits par d'autres médecins. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans le dire à votre médecin.

Avant d'utiliser le décanoate d'halopéridol injectable, informez votre médecin si vous avez régulièrement recours à d'autres médicaments qui causent la somnolence (comme les médicaments contre le rhume ou les allergies, les analgésiques narcotiques, les somnifères, les relaxants musculaires et les médicaments pour les crises d'épilepsie, la dépression ou l'anxiété). Vous ne devriez pas utiliser le décanoate d'halopéridol injectable si avez de la somnolence causée par d'autres médicaments.

Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec le décanoate d'halopéridol injectable, on retrouve : les anxiolytiques, les antidépresseurs, les relaxants musculaires, les anticonvulsivants, les antihypertenseurs, la cabergoline, le métrizamide, la guanéthidine, le guanadrel, la grépafloraxine, la sparfloraxine, le lithium, le cisapride, les médicaments semblables à l'atropine, les analgésiques narcotiques (p. ex. la codéine), les somnifères, les antihistaminiques qui causent la somnolence (p. ex. la diphenhydramine) et d'autres médicaments pouvant causer la somnolence.

Plusieurs produits contre la toux et le rhume contiennent des ingrédients pouvant intensifier la somnolence. Avant d'utiliser des médicaments contre la toux et le rhume, renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien sur l'utilisation sécuritaire de ces produits. Évitez de commencer ou de cesser la prise d'un médicament sans l'approbation d'un médecin ou d'un pharmacien.

Cette liste n'est pas exhaustive et d'autres médicaments peuvent interagir avec le décanoate d'halopéridol injectable.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament doit être administré par injection intramusculaire profonde, préférablement dans le grand fessier, comme prescrit. Au cours des premiers jours, il se peut que votre médecin augmente graduellement votre dose pour permettre à votre organisme de s'habituer au médicament. N'augmentez pas la dose ni la fréquence de l'injection sans consulter votre médecin. *L'amélioration de votre affection ne sera pas plus rapide, mais les risques de présenter des effets secondaires graves augmenteront. Ne cessez pas de prendre ce médicament soudainement sans l'approbation de votre médecin.*

Votre médecin choisira la dose qui vous convient le mieux.

Dose habituelle :

La dose varie en fonction de vos symptômes et sera ajustée par votre médecin pour les traiter le plus efficacement possible. Le médicament est administré par injection dans un grand muscle, habituellement les fesses.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Parmi les symptômes de la surdose, on retrouve l'agitation, la confusion, la somnolence, les étourdissements, la raideur ou les contractions musculaires, l'augmentation de la

salivation, la difficulté à avaler, la faiblesse, la perte d'équilibre ou de coordination et l'évanouissement.

Dose oubliée :

Prenez l'injection de la dose oubliée dès que vous y pensez. Si vous devez prendre votre dose habituelle prochainement, attendez la dose prévue et ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas votre dose pour remplacer la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, le décanoate d'halopéridol injectable peut causer certains effets secondaires. Ces effets secondaires pourraient être mineurs et temporaires. Cependant, ils pourraient être graves et nécessiter des soins médicaux.

Parmi les effets secondaires, on retrouve : la transpiration, l'incontinence urinaire, les étourdissements, la somnolence la bouche sèche, la congestion nasale, les nausées et les vomissements, les maux de tête, les changements menstruels, les changements à la libido, l'enflure des seins et la production de lait chez les hommes et les femmes, les fluctuations de poids et la vision trouble.

Si un ou plusieurs de ces effets vous touchent gravement, dites-le à votre médecin.

Votre médecin devrait vérifier votre poids corporel avant de vous administrer du décanoate d'halopéridol injectable et continuer à le surveiller tout au long de votre traitement.

Votre médecin devrait effectuer des tests de sang avant de commencer le décanoate d'halopéridol injectable. Il surveillera votre glycémie et numération de globules blancs luttant contre les infections. Votre médecin devrait continuer à surveiller votre sang tout au long de votre traitement.

Si votre taux de prolactine est élevé (mesuré par test de sang) et que vous présentez une affection appelée hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque plus élevé de fracture osseuse découlant de l'ostéoporose. C'est le cas chez les hommes et les femmes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
Inconnu	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	Syndrome malin des neuroleptiques : tout groupe de symptômes pouvant comprendre la fièvre élevée, la transpiration, la raideur musculaire, la fréquence cardiaque rapide et la sensation d'être confus, somnolent ou agité			✓
	Symptômes extra-pyramidaux : raideur musculaire, spasmes corporels, roulement des yeux vers le haut, exagération des réflexes, baver, difficulté à bouger comment et quand on veut			✓
	Fréquence cardiaque rapide ou irrégulière		✓	
	Crises épileptiques ou convulsions			✓
	Érection douloureuse du pénis de longue durée (pendant plus de quatre heures)			✓
	Dyskinésie tardive : mouvements ou spasmes incontrôlables du		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
corps, du visage, des yeux ou de la langue, étirement du cou et du corps			
Hypotension artérielle : sensation de s'évanouir ou évanouissement, notamment en se levant d'une position couchée ou assise)		✓	
Hypertension artérielle : maux de tête, troubles de la vision, nausées et vomissements		✓	
Transpiration moins abondante			
Jaunisse : coloration jaunâtre de la peau et des yeux, urine foncée			
Infection respiratoire : fièvre, symptômes pseudogrippaux, toux, difficulté à respirer ou respiration rapide			
Constipation nouvelle ou qui s'aggrave		✓	
Acathisie : sensation d'agitation, impossibilité de ne pas bouger		✓	
Changements à la vision : vision trouble, glaucome ou autre trouble de la vision		✓	
Hyperglycémie : miction fréquente, soif et faim	✓		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par le décanoate d'halopéridol injectable.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante 15-30°C (59-86°F). Ne pas réfrigérer ou congeler. Protéger de la lumière. Jeter 28 jours après la ponction initiale. Conserver dans son emballage jusqu'au moment d'en disposer.

Garder ce médicament et tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de décanoate d'halopéridol injectable, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou en téléphonant le 1-888-318-0234.

Ce dépliant a été préparé par Strides Pharma Canada Inc.
1565, Boul. Lionel-Boulet
Varenes, Québec
Canada J3X 1P7

Date de révision : 27 mai 2020