

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr HALOPÉRIDOL INJECTION
(Halopéridol)**

5 mg/mL

Norme du fabricant

Pour injection intramusculaire seulement. NE PAS administrer par voie intraveineuse.

Agent antipsychotique

Juno Pharmaceuticals Corp.

402 2233 Argentia Road

Mississauga, Ontario

L5N 2X7

Date de préparation :

04 août 2023

Submission Control No.: 275660

Pr Halopéridol injection
5 mg/mL, fiole de 1 mL

CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE

Agent antipsychotique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Halopéridol injection (intramusculaire) est un dérivé de la butyrophénone doté de propriétés antipsychotiques et qui est jugé particulièrement efficace dans la prise en charge de l'hyperactivité, de l'agitation et de la manie. L'halopéridol est un neuroleptique efficace qui possède également des propriétés antiémétiques ; il a une nette tendance à provoquer des effets extrapyramidaux et ses propriétés alpha-adrénolytiques sont relativement faibles. Il peut également démontrer des effets hypothermiques et anorexigènes et potentialiser l'action des barbituriques, des anesthésiques généraux et d'autres déprimeurs du SNC.

Comme c'est le cas pour d'autres neuroleptiques, le mécanisme d'action de l'halopéridol n'est pas entièrement élucidé, mais il a été démontré que cet agent est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques.

Les concentrations plasmatiques maximales de l'halopéridol sont atteintes dans les quelques 20 minutes après son administration par voie intramusculaire. La liaison aux protéines est d'au moins 90%. L'halopéridol est principalement métabolisé par le foie, et ses métabolites sont excrétés subséquentement dans l'urine et les selles, *via* la bile. La demi-vie d'élimination est de 21 heures (intervalle de 13 à 35 heures).

INDICATIONS AND USAGE CLINIQUE

Halopéridol injection (intramusculaire) est indiqué afin de maîtriser rapidement les manifestations aiguës de la schizophrénie et d'états maniaques. Il peut également être utile dans la prise en charge des patients souffrant d'arriération mentale et de démence, qui ont un comportement agité et agressif. Il peut aussi être utile dans le contrôle des symptômes du Syndrome de Gilles de la Tourette.

CONTRE-INDICATIONS

- Halopéridol injection (intramusculaire) ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
- Halopéridol injection (intramusculaire) est contre-indiqué dans les états comateux et en présence de dépression du SNC causée par l'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs.
- Il est également contre-indiqué dans les états dépressifs graves et dans les cas d'affections spasmodiques 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 pseudo-parkinsoniens préexistants.
- **Grossesse et allaitement** : L'innocuité de l'Halopéridol injection (intramusculaire) pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. 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 l'emportent sur les risques pour le fœtus ou l'enfant.
- **Pédiatrie** : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les jeunes enfants, par conséquent, Halopéridol injection (intramusculaire) est contre-indiqué pour ce groupe d'âge.

MISES EN GARDE

Effets cardiovasculaires

DES CAS DE MORT SUBITE, D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET DE TORSADES DE POINTE ONT ÉTÉ OBSERVÉS CHEZ LES PATIENTS RECEVANT DE L'HALOPÉRIDOL. L'ADMINISTRATION DE DOSES SUPÉRIEURES À LA DOSE RECOMMANDÉE DE TOUTE PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE D'HALOPÉRIDOL SEMBLANT ÊTRE ASSOCIÉS À UN RISQUE PLUS ÉLEVÉ D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET DE TORSADES DE POINTE. BIEN QUE DE TELS CAS AIENT ÉTÉ SIGNALÉS MÊME EN L'ABSENCE DE FACTEURS PRÉDISPOSANTS, IL EST RECOMMANDÉ DE PRENDRE DES PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DURANT LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'AUTRES AFFECTIONS ALLONGEANT L'INTERVALLE QT (Y COMPRIS UN DÉSÉQUILIBRE ÉLECTROLYTIQUE (PARTICULIÈREMENT L'HYPOKALIÉMIE

ET L'HYPOMAGNÉSÉMIE), PRENANT DES MÉDICAMENT CONNUS POUR ALLONGER L'INTERVALLE QT ET PRÉSENTANT DES ANOMALIES CARDIAQUES SOUS-JACENTES, UN HYPOTHYROÏDIE ET UN SYNDROME DE QT LONG FAMILIAL. **L'HALOPÉRIDOL NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE.** SI L'HALOPÉRIDOL EST ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE, ON DOIT SURVEILLER À L'ECG LE RISQUE D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET D'ARYTHMIE.

Dyskinésie tardive

Un syndrome caractérisé par des mouvements dyskinétiques involontaires et potentiellement irréversibles peut se manifester chez les patients traités par des antipsychotiques. Bien que la prévalence de ce syndrome semble plus élevée chez les personnes âgées, particulièrement chez les femmes âgées, il est impossible de se fier à la prévalence estimée pour prévoir, au début du traitement antipsychotique, quels patients sont susceptibles de développer ce syndrome. On ne sait pas si les antipsychotiques diffèrent au niveau de leur risque de causer la dyskinésie tardive.

On croit que le risque de survenue de ce syndrome ainsi que la possibilité qu'il devienne irréversible augmentent en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative des antipsychotiques administrés. Cependant, le syndrome peut se développer, bien que très rarement, à la suite de brèves périodes de traitement à faibles doses.

Aucun traitement pour remédier aux cas établis de dyskinésie tardive n'est connu, bien que la rémission du syndrome soit possible, partiellement ou complètement, suivant l'arrêt du traitement antipsychotique. Cependant, le traitement antipsychotique peut, en soi, supprimer (ou partiellement supprimer) les signes ou symptômes du syndrome et, ainsi, masquer éventuellement le processus sous-jacent. On ignore l'effet de la suppression des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome.

Par conséquent, on doit prescrire les antipsychotiques de façon à réduire au minimum le risque de dyskinésie tardive. Le traitement antipsychotique prolongé doit généralement être réservé aux patients qui souffrent d'une affection chronique ayant une réponse connue aux antipsychotiques et à qui aucun traitement alternatif aussi efficace, mais potentiellement moins nocif, n'est offert ou ne convient. Chez les patients qui requièrent un traitement de longue durée, la plus faible dose et la durée de traitement la plus courte offrant une réponse clinique satisfaisante doivent

être déterminées. La nécessité de poursuivre le traitement doit également être réévaluée périodiquement.

En présence de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité avec un antipsychotique, on doit envisager de mettre fin au traitement médicamenteux. Cependant, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement en dépit de la présence du syndrome. (Pour obtenir de plus amples renseignements sur la description de la dyskinésie tardive et sur son dépistage clinique, voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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, le retrait subit du traitement antipsychotique peut précipiter la survenue de signes dyskinétiques transitoires qui, dans certains cas, sont indiscernables de la dyskinésie tardive, sauf en ce qui a trait à leur durée. On ignore encore si l'arrêt progressif des antipsychotiques réduira l'incidence des signes neurologiques consécutifs au sevrage, mais en attendant que d'autres preuves soient établies, il semble raisonnable d'arrêter graduellement leur utilisation (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Syndrome malin des neuroleptiques

On a signalé l'apparition d'un symptôme complexe potentiellement fatal associé aux antipsychotiques, parfois nommé « syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ». Les manifestations cliniques de ce syndrome sont une hyperpyrexie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental (y compris des signes catatoniques) et des signes d'instabilité neurovégétative (irrégularité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). D'autres signes peuvent comprendre une élévation de la créatinine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients atteints de ce syndrome est difficile à réaliser. Au moment de poser le diagnostic, il est important de déceler les cas dont le tableau clinique comprend une affection médicale grave (une pneumonie, une infection généralisée, etc.) ainsi que des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou traités inadéquatement. La toxicité

anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et une pathologie primitive du système nerveux central (SNC) sont d'autres éléments importants devant être considérés lorsque l'établissement d'un diagnostic différentiel est tenté.

La prise en charge du syndrome malin des neuroleptiques (SMN) doit comprendre 1) l'arrêt immédiat des traitements avec des antipsychotiques et d'autres médicaments non essentiels au traitement concomitant ; 2) l'instauration d'un traitement symptomatique intensif et d'une surveillance médicale ; et 3) le traitement de tout trouble médical grave concomitant contre lequel il existe un traitement spécifique. Il n'existe aucun consensus à propos de schémas médicamenteux spécifiques pour traiter le SMN non compliqué.

Chez le patient qui doit recevoir un antipsychotique après s'être remis d'un SMN, la reprise éventuelle du traitement médicamenteux doit être étudiée attentivement. Un suivi étroit du patient, étant donné que des cas de récurrence du SMN ont été signalés, doit être assuré.

L'hyperpyrexie et le coup de chaleur, non liés au symptôme complexe décrit ci-dessus, ont également été rapportés avec l'utilisation d'Halopéridol injection (intramusculaire).

Troubles respiratoires

Plusieurs cas de bronchopneumonie, dont certains ont été mortels, sont survenus à la suite d'un traitement avec des antipsychotiques, y compris Halopéridol injection (intramusculaire). Il est présumé que la léthargie et la diminution de la sensation de soif causées par l'inhibition centrale peuvent entraîner une déshydratation, une hémococoncentration et une diminution de la ventilation pulmonaire. Par conséquent, en présence de signes et de symptômes décrits ci-dessus, particulièrement chez les personnes âgées, le médecin doit instaurer un traitement adéquat dans les meilleurs délais.

Conduite automobile et activités dangereuses

L'halopéridol peut altérer les capacités mentales et/ou physiques exigées pour accomplir des tâches dangereuses, telles que faire fonctionner une machine ou conduire un véhicule automobile. Le patient ambulatoire doit être averti en conséquence.

Général

Bien qu'aucun cas n'ait été associé à Halopéridol injection (intramusculaire), une diminution du taux sérique de cholestérol et/ou des modifications cutanées et oculaires ont été signalées chez des patients recevant des médicaments chimiquement apparentés à l'halopéridol.

Le patient traité avec ce médicament doit éviter de prendre de l'alcool, en raison du risque d'effets additifs et d'hypotension.

PRÉCAUTIONS

Halopéridol injection (intramusculaire) doit être administré avec prudence aux patients qui présentent les caractéristiques ci-dessous :

- Troubles cardiovasculaires graves en raison du risque d'hypotension transitoire et/ou de précipitation d'une douleur angineuse. En cas d'hypotension nécessitant le recours à un vasopresseur, l'épinéphrine ne doit pas être utilisée, étant donné que l'halopéridol peut bloquer son activité vasopressive et, paradoxalement, entraîner une diminution encore plus marquée de la tension artérielle. La phényléphrine ou la norépinéphrine doit plutôt être utilisée (voir **Effets cardiovasculaires**).
- Traitement avec des anticonvulsivants, antécédents de crises d'épilepsie et anomalies de l'EEG, étant donné que l'halopéridol peut abaisser le seuil épileptogène. S'il y a lieu, un traitement anticonvulsivant adéquat en concomitance doit être maintenu (voir **Effets sur le système nerveux central**).
- Allergies connues ou antécédents de réactions allergiques à des médicaments, y compris d'autres neuroleptiques.
- Utilisation d'anticoagulants, étant donné qu'un cas isolé d'interférence avec les effets d'un anticoagulant (phénindione) a été signalé (voir **Interactions médicamenteuses**).

Effets sur le système nerveux central

L'halopéridol peut abaisser le seuil épileptogène ; il a été rapporté qu'il a déclenché des crises chez des épileptiques reconnus dont l'état était précédemment stabilisé. Si un traitement de tels

patients par de l'halopéridol est choisi, un traitement anticonvulsivant approprié devrait être maintenu.

Une neurotoxicité grave (rigidité, incapacité de marcher ou de parler) peut se produire chez des patients atteints de thyrotoxicose qui sont aussi traités avec des antipsychotiques, y compris l'halopéridol.

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 l'opération de machines dangereuses.

La prudence est également conseillée en présence de phéochromocytome et d'états prédisposant à l'épilepsie tels que le sevrage d'alcool et les lésions cérébrales.

Effets psychiatriques

Lorsque l'halopéridol est utilisé pour maîtriser la phase maniaque associée au trouble cyclique, il peut survenir un changement d'humeur soudain vers la dépression.

Effets cardiovasculaires

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. 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. L'halopéridol peut s'opposer à l'action de l'épinéphrine et des autres agents sympathomimétiques et inverser les effets hypotenseurs des inhibiteurs adrénérgiques tels que la guanéthidine.

Général

L'halopéridol a abaissé les concentrations de cholestérol dans le sérum et le foie des singes. Dans les études préliminaires chez les êtres humains, de légères diminutions passagères de la

cholestérolémie ont été signalées. 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.

Des manifestations cliniques d'altérations cutanées et oculaires (ichtyose et cataracte) sont apparues chez des patients recevant un autre dérivé de la butyrophénone, mais pas chez des patients traités avec l'halopéridol. Il est cependant conseillé de surveiller attentivement l'apparition de tout changement de la peau et des yeux chez les patients en traitement prolongé avec l'halopéridol. Si de tels changements apparaissent, l'administration du médicament devrait être cessée rapidement.

L'action antiémétique de l'halopéridol peut dissimuler des signes de toxicité dus à des doses excessives d'autres médicaments ou masquer les symptômes de certaines affections organiques telles qu'une tumeur cérébrale ou une occlusion intestinale.

Populations particulières

Grossesse

Aucune étude bien contrôlée avec l'halopéridol n'a été menée chez des femmes enceintes. Cependant, des cas de malformation des membres à la suite de l'utilisation de l'halopéridol chez des femmes enceintes en concomitance avec d'autres médicaments soupçonnés de pouvoir causer des effets tératogènes au cours du premier trimestre de la grossesse ont été signalés. Dans ces cas, le lien de causalité n'a pas été établi. Étant donné la survenue de ces cas, le risque de lésions fœtales attribuables à l'halopéridol ne peut être exclu. Par conséquent, ce médicament doit être utilisé chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir uniquement si les bienfaits escomptés l'emportent nettement sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Des rongeurs auxquels de 2 à 20 fois la dose maximale d'halopéridol a été administrée, par voie orale ou intramusculaire, administrée habituellement chez l'humain ont affiché une augmentation de la fréquence de résorption, de fertilité réduite, de mise à bas retardée et de mortalité des rejets. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats, les lapins ou les chiens à ces doses bien qu'une fente palatine ait été observée chez des souris ayant reçu 15 fois la dose maximale habituelle chez l'humain. Les cas de fente palatine chez les souris semblent constituer une

réponse non spécifique au stress ou à un déséquilibre nutritionnel, de même qu'à divers médicaments, et, dans le cas de la plupart de ces agents, rien n'indique que ce phénomène puisse se traduire par un risque prévisible chez l'être humain.

Allaitement

Il ne faut pas allaiter pendant un traitement médicamenteux.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées

Les études cliniques portant sur l'halopéridol n'ont pas regroupé un nombre suffisant de personnes âgées de 65 ans ou plus pour vérifier si ces dernières répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Dans le cadre d'autres expériences cliniques, on n'a pas constamment tenté de repérer les différences au chapitre de la réponse au traitement entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes. Cependant, la prévalence de dyskinésie tardive semble être la plus élevée chez les personnes âgées, particulièrement chez les femmes (voir **MISES EN GARDE, Dyskinésie tardive**). En outre, la pharmacocinétique de l'halopéridol chez les patients âgés justifie généralement l'utilisation de plus faibles doses (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut surveiller attentivement les gens âgés ou affaiblis, à qui le médicament est administré, 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.

Insuffisance hépatique et rénale

L'halopéridol, comme les autres antipsychotiques, doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

Carcinogénèse, mutagénèse et altération de la fertilité

L'épreuve d'activation microsomale d'Ames sur *Salmonella* n'a révélé aucun pouvoir mutagène associé à l'halopéridol. Des résultats négatifs ou positifs, mais inconstants, ont été obtenus au cours d'études menées *in vitro* et *in vivo* portant sur les effets de l'halopéridol sur la structure et

sur le nombre de chromosomes. Les données cytogénétiques dont on dispose sont jugées trop inconstantes pour que l'on puisse en tirer quelque conclusion que ce soit à l'heure actuelle.

Des études de carcinogénicité portant sur l'halopéridol administré par voie orale ont été menées chez des rats Wistar (dose allant jusqu'à 5 mg/kg par jour, durant 24 mois) et chez des souris suisses albinos (dose allant jusqu'à 5 mg/kg par jour, durant 18 mois). Dans le cadre de l'étude menée chez le rat, la survie s'est révélée sous-optimale à toutes les doses étudiées, réduisant le nombre de rats susceptibles de présenter une tumeur. Cependant, bien qu'un nombre relativement plus grand de rats aient survécu à la fin de l'étude dans les groupes de mâles et de femelles ayant reçu des doses élevées, ces animaux n'ont pas affiché une incidence plus élevée de tumeurs comparativement aux animaux témoins. Par conséquent, même si elle n'est pas optimale, cette étude laisse croire à l'absence d'augmentation de l'incidence de néoplasmes associés à l'administration d'halopéridol chez les rats à des doses étant jusqu'à 20 fois supérieures à la dose quotidienne habituelle chez l'être humain, dans le cas de patients souffrant d'une affection chronique ou réfractaire au traitement.

Chez les souris femelles recevant des doses de 5 à 20 fois plus élevées que la dose quotidienne initiale maximale administrée aux patients souffrant d'une affection chronique ou étant réfractaires au traitement, une augmentation statistiquement significative des néoplasmes mammaires et de l'incidence totale de tumeurs a été observée; à une dose 20 fois supérieure à la même dose quotidienne, une augmentation statistiquement significative de l'incidence de néoplasmes hypophysaires a été observée. Chez les souris mâles, aucune différence statistiquement significative au chapitre de l'incidence totale de tumeurs ni d'un type de tumeurs en particulier n'a été constatée.

Les agents antipsychotiques augmentent les taux de prolactine et cette élévation persiste pendant le traitement chronique. Selon des expériences sur des cellules en culture, environ le tiers des cancers du sein chez les êtres humains sont, *in vitro*, dépendants de la prolactine, facteur qui peut revêtir une certaine importance lorsqu'on envisage la prescription d'un de ces médicaments en présence d'un cancer du sein préexistant. Bien qu'on ait signalé des troubles de galactorrhée, d'aménorrhée, de gynécomastie et d'impuissance, on ignore, dans la plupart des cas, la signification clinique de la prolactinémie. Chez des rongeurs, une augmentation des néoplasmes

mammaires après l'administration d'agents antipsychotiques pendant une période prolongée a été constatée. Aucun lien entre l'administration prolongée de ces médicaments et la carcinogénèse mammaire ne ressort toutefois des études cliniques ou des études épidémiologiques réalisées à ce jour. Les preuves dont on dispose sont insuffisantes pour être concluantes à l'heure actuelle.

Interactions médicamenteuses

Lithium

Un syndrome encéphalopathique (caractérisé par les symptômes suivants : faiblesse, léthargie, fièvre, tremblements, confusion mentale, symptômes extrapyramidaux, leucocytose et élévation des taux sériques d'enzymes, de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la glycémie à jeun (FBS)) suivi de lésions cérébrales irréversibles est survenu chez quelques patients traités avec le lithium en association avec l'halopéridol. Aucun lien de causalité n'a été établi. Cependant, les patients recevant de tels traitements d'association doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler rapidement tout signe de toxicité neurologique. Le cas échéant, le traitement doit être arrêté dans les meilleurs délais.

Antiparkinsoniens

Si l'utilisation concomitante d'un antiparkinsonien est requise, il pourrait être nécessaire de poursuivre son administration après l'arrêt du traitement avec l'halopéridol en raison des différences dans les taux d'excrétion. Si les deux traitements sont arrêtés simultanément, des symptômes extrapyramidaux pourraient survenir. Le médecin doit être conscient du risque d'augmentation de la pression intraoculaire lorsque des anticholinergiques, y compris des antiparkinsoniens, sont administrés en concomitance avec l'halopéridol.

Dépresseurs du système nerveux central

Halopéridol injection (intramusculaire) peut prolonger l'action hypnotique des barbituriques et potentialiser les effets de l'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central 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.

Rifampine

Au cours d'une étude menée chez 12 patients atteints de schizophrénie recevant simultanément de l'halopéridol et de la rifampine, les concentrations plasmatiques d'halopéridol ont été réduites en moyenne de 70 % et les scores moyens sur l'échelle BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) ont été accrus par rapport aux valeurs de départ. Chez 5 autres patients, atteints de schizophrénie traités avec l'halopéridol et la rifampine, l'abandon de la rifampine a produit une augmentation moyenne de 3,3 fois des concentrations d'halopéridol. Ainsi, il est de mise d'assurer une surveillance étroite de l'état clinique du patient lorsque la rifampine est administrée ou abandonnée chez des patients traités avec l'halopéridol.

Méthyl dopa

Une augmentation des effets sur le SNC lorsqu'on administre l'halopéridol en association avec le méthyl dopa a été rapportée.

Anticoagulants

Un cas isolé d'interférence de l'halopéridol avec les propriétés anticoagulantes de la phénindione ayant été signalé, cette possibilité doit être considérée lorsque ce produit est utilisé conjointement avec des anticoagulants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets cardiovasculaires

Des cas de tachycardie, d'hypotension et d'hypertension ont été signalés. Un allongement de l'intervalle QT et/ou de l'arythmie ventriculaire ont également été observés, en plus de modifications du tracé ECG correspondant aux configurations polymorphes des torsades de pointe, et ces manifestations peuvent survenir plus fréquemment chez les patients qui reçoivent des doses élevées ainsi que chez les patients prédisposés (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Effets sur le système nerveux central

Symptômes extrapyramidaux

Des symptômes extrapyramidaux associés à l'administration d'halopéridol, souvent durant les premiers jours de traitement, ont fréquemment été signalés. Les symptômes extrapyramidaux

sont généralement caractérisés par des symptômes pseudo-parkinsoniens, de l'acathisie ou de la dystonie (y compris l'opisthotonos et des crises oculogyres). Bien que ces symptômes puissent tous survenir à des doses relativement faibles, leur fréquence et leur intensité sont plus grandes à doses élevées. Ces symptômes peuvent être maîtrisés par une réduction de la dose ou par l'administration d'antiparkinsoniens, tels que du mésylate de benztropine USP ou du chlorhydrate de trihexyphénidyl USP. Il est à noter que des symptômes extrapyramidaux persistants ont été signalés ; le cas échéant, le traitement doit possiblement être arrêté.

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 l'arrêt graduel du traitement antipsychotique réduira la fréquence des signes neurologiques apparaissant lors du sevrage. Jusqu'à preuve du contraire, il semble raisonnable d'arrêter graduellement le traitement avec l'halopéridol.

Dyskinésie tardive

Comme pour tout antipsychotique, l'halopéridol a été associé à des cas de dyskinésie persistante. La dyskinésie tardive, syndrome caractérisé par des mouvements dyskinétiques involontaires et potentiellement irréversibles, peut se manifester chez certains patients recevant un traitement prolongé ou à la suite de l'arrêt du traitement. Les personnes âgées traitées à forte dose, surtout les femmes, semblent courir un plus grand risque à cet égard. Les symptômes sont persistants et s'avèrent irréversibles chez certains patients. Le syndrome est caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou des mâchoires (ex. : le patient tire la langue, gonfle les joues, fait la moue ou mâche à vide). Ces manifestations s'accompagnent parfois de mouvements involontaires des extrémités et du tronc.

Aucun traitement efficace de la dyskinésie tardive n'est connu. Les antiparkinsoniens n'en atténuent généralement pas les symptômes. Lorsqu'ils apparaissent, il est conseillé d'arrêter l'administration de tous les agents antipsychotiques. S'il est nécessaire de reprendre le

traitement, d'augmenter la posologie du médicament ou de passer à un antipsychotique différent, le syndrome peut se trouver masqué.

Il a été signalé qu'un signe précoce serait de légers mouvements vermiculaires de la langue et que l'arrêt du médicament dès l'apparition de ce signe pourrait empêcher l'évolution du syndrome.

Dystonie tardive

Des cas de dystonie tardive, non associés au syndrome ci-haut mentionné, ont aussi été signalés. La dystonie tardive est caractérisée par l'apparition tardive de mouvements choréiques ou dystoniques ; elle est souvent persistante et peut devenir irréversible.

Autres troubles du SNC

Les états confusionnels toxiques, la stupeur, l'insomnie, l'agitation, l'anxiété, l'euphorie, la somnolence, la dépression, la léthargie, les céphalées, la confusion, le vertige, les crises convulsives, l'exacerbation des symptômes psychotiques, y compris les hallucinations et les états comportementaux de types catatoniques qui peuvent être influencés par l'arrêt du médicament et/ou par un traitement avec des anticholinergiques.

Corps dans son ensemble

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN), d'hyperpyrexie et de coup de chaleur associés à l'halopéridol ont été rapportés (Voir **MISES EN GARDE** pour plus de renseignements sur le SMN).

Effets hématologiques

On a signalé des cas bénins et généralement passagers de leucopénie et de leucocytose, de diminution minimale de la numération globulaire et d'anémie ou d'une tendance à la monocytose lymphocytaire. Peu de cas d'agranulocytose ont été signalés avec l'utilisation de l'halopéridol et ce, seulement lorsqu'il était utilisé en association avec un autre médicament.

Effets hépatiques

Des cas d'insuffisance hépatique et/ou d'ictère ou d'hépatite ont rarement été rapportés. Un seul cas de photosensibilisation n'est connu et quelques cas isolés d'affections cutanées idiosyncrasiques ont été rapportés.

Réactions dermatologiques

Des éruptions maculopapuleuses et acnéiformes et des cas isolés de photosensibilité et de perte de cheveux.

Réactions endocriniens

Lactation, engorgement mammaire, mastalgie, irrégularités menstruelles, gynécomastie, impuissance, augmentation de la libido, hyperglycémie, hypoglycémie et hyponatrémie.

Réactions gastro-intestinales

Brûlures d'estomac, anorexie, constipation, diarrhée, hypersialorrhée, dyspepsie, nausées et vomissements, perte de poids et prise de poids.

Réactions autonomiques

Sécheresse de la bouche, vision brouillée, rétention urinaire, diaphorèse, priapisme et incontinence.

Réactions respiratoires

Laryngospasme, bronchospasme et augmentation de la profondeur de la respiration.

Sens particuliers

Cataractes, rétinopathie et troubles visuels.

Évènements post-commercialisation

Un enfant de cinq ans et demi atteint de citrullinémie, trouble héréditaire de l'excrétion d'ammoniaque, a présenté une hyperammoniémie à la suite du traitement avec l'halopéridol.

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé avec l'utilisation d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance via l'une des trois façons suivantes :

- En ligne: www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- Compléter un formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
 - Faire une télécopie sans frais à 1-866-678-6789 ; ou
 - Par courrier régulier à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Case postale 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance ainsi que les guides concernant le signalement d'effets adverses sont disponibles sur le site web de MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information concernant la gestion d'effets adverses, veuillez contacter votre médecin. À noter que le programme Canada Vigilance ne donne pas de renseignements médicaux.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage sont, en général, une exagération des effets pharmacologiques et des réactions indésirables connus, dont les plus importants seraient des réactions extrapyramidales graves, l'hypotension ou la sédation. Le patient aurait une apparence comateuse accompagnée de dépression respiratoire et d'hypotension artérielle pouvant être suffisamment grave pour provoquer un état analogue à celui de choc. La réaction extrapyramidale se manifesterait par une faiblesse ou une rigidité musculaire et par un tremblement généralisé ou localisé selon la forme akinétique ou hyperkinétique du syndrome. Lors d'un surdosage accidentel, l'hypertension et non l'hypotension est survenue chez un enfant de 2 ans. Le risque d'anomalies de l'ECG associées à des torsades de pointe doit être considéré. (Pour plus de renseignements concernant les torsades de pointe, voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement consiste essentiellement en mesures de soutien. Une voie aérienne libre doit être aménagée au moyen d'une canule buccopharyngée, d'un tube endotrachéal ou, dans les cas de coma prolongé, d'une trachéostomie. La respiration artificielle et le recours à des respirateurs mécaniques permettent de compenser lors de

dépression respiratoire. L'administration intraveineuse de solutés, de plasma ou d'albumine concentrée et l'administration d'un vasopresseur, tel que la phényléphrine et la norépinéphrine, peuvent enrayer l'hypotension et le collapsus circulatoire. **L'épinéphrine ne doit pas être utilisée.** L'administration d'un antiparkinsonien est nécessaire dans les cas de réactions extrapyramidales graves. Les signes vitaux et l'ECG, notamment l'allongement de l'intervalle QT ou les dysrythmies, doivent être surveillés et cette surveillance doit être poursuivie jusqu'à ce que l'ECG soit normal. Toute arythmie grave doit être traitée par des mesures antiarythmiques appropriées.

Pour la gestion d'un surdosage soupçonné à une drogue, contacter votre centre régional antipoison.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments à administration parentérale, Halopéridol injection (intramusculaire) doit, avant d'être administré, faire l'objet d'une inspection visuelle pour sa limpidité, afin de détecter la présence de particules, un changement de coloration, un précipité ou une fuite éventuelle chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser les solutions troubles, présentant des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite. Ne pas utiliser s'il y a présence de précipité. Jeter toute portion inutilisée.

Adultes

Halopéridol injection (intramusculaire) est utilisé pour maîtriser rapidement les symptômes psychotiques aigus. L'utilisation de doses allant de 2,5 à 5,0 mg, administrées au besoin, jusqu'à l'obtention de l'effet désiré est recommandé. L'administration du produit à toutes les 4 à 6 heures est suffisante dans la plupart des cas bien que, chez les patients réfractaires au traitement, la dose puisse être répétée toutes les heures, au besoin. L'administration intramusculaire de fortes doses peut donner lieu à la survenue rapide d'effets extrapyramidaux, suivant l'obtention de la maîtrise des symptômes.

Dès que possible, on doit privilégier la forme orale à la forme injectable. Pour obtenir une estimation de la dose quotidienne totale au début du traitement, on peut utiliser la dose

intramusculaire administrée dans les 24 heures précédentes. Étant donné que cette dose n'est qu'une estimation initiale, il est recommandé d'assurer une surveillance étroite et périodique des signes et symptômes cliniques, y compris l'efficacité clinique, la sédation et les effets indésirables, au cours des premiers jours suivant la modification de traitement. Ce faisant, on peut rapidement procéder aux ajustements posologiques à la hausse ou à la baisse. Selon l'état clinique du patient, l'administration de la première dose par voie orale doit avoir lieu dans les 12 à 24 heures suivant l'administration de la dernière dose par voie intramusculaire.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de l'Halopéridol injection (intramusculaire) n'ont pas été établies chez les enfants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Gériatrie

Chez les sujets âgés ou affaiblis, il est recommandé de commencer le traitement à plus faibles doses et d'augmenter plus graduellement la posologie.

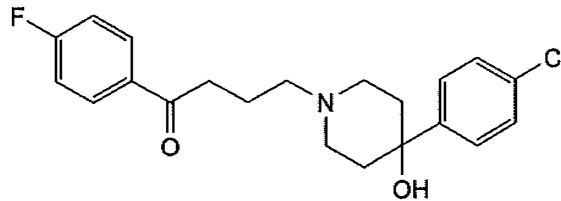
INFORMATION PHARMACEUTIQUE

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE:

Dénomination commune: halopéridol

Dénomination chimique: 1-butanone, 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1-piperidiny]-1(4-fluorophényl)

Structure moléculaire:



Formule moléculaire: C₂₁H₂₃ClFNO₂

Poids moléculaire: 375.87

Description: Poudre amorphe ou cristalline blanche à blanchâtre. Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, faiblement soluble dans l'éther, le chlorure de méthylène et le méthanol et soluble dans le chloroforme.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Entreposer entre 15 et 30°C. Protéger de la lumière.

Incompatibilités : NE PAS DILUER AVEC UNE SOLUTION SALINE STÉRILE.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque fiole ambrée de 1 mL contient: 5 mg d'halopéridol, de l'acide lactique pour l'ajustement du pH entre 3,0 et 3,8 et de l'eau pour injection USP.

Fioles ambrées de 1 mL dans des boîtes de 10 x 1 mL.

PHARMACOLOGIE

L'halopéridol exerce des effets pharmacologiques caractéristiques des agents neuroleptiques ; il réduit les comportements locomoteurs et exploratoires (marche et défécation « émotionnelle ») chez les animaux de laboratoire et, à de plus fortes doses, induit une immobilité cataleptique et une ptose, inhibe la réponse d'évitement conditionnée dans le test de la boîte à saut, bloque l'hyperactivité et la stéréotypie induites par les amphétamines, inhibe les vomissements induits par l'apomorphine chez le chien, diminue la consommation de nourriture et diminue la prise de poids, abolit le comportement de redressement chez la souris et prolonge le temps d'endormissement des barbituriques. L'halopéridol possède des propriétés adrénolytiques relativement faibles et, à des doses pharmacologiquement actives, produit une hypotension faible chez le chat et de l'hypothermie chez le rat. Chez les chats et les chiens, le médicament diminue les contractions de la membrane nictitante induites par l'épinéphrine, mais est moins efficace contre la norépinephrine. Les modifications de l'activité EEG produite par l'halopéridol sont similaires à celles observées avec des dérivés phénothiazines.

L'halopéridol bloque compétitivement les récepteurs postsynaptiques dopaminergiques dans le système mésolimbique, nigrostriatal et dopaminergique tuberoinfundibulaire. Il est supposé que le blocage des récepteurs dopaminergiques dans ces régions cause les effets antipsychotiques, extrapyramidaux et neuroendocriniens des médicaments antipsychotiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

ESPÈCES	DL ₅₀ (mg/kg)		
	IV	SC	ORALE
Souris	13	54	144
Rats	22	63	850
Hamsters	-	-	405
Lapins	8	-	-
Chiens	18	> 80	90

Toxicité à long terme

Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Durée	Résultats
Rat	Orale	1 3 10	12 mois	Aucune anormalité induite par le médicament.
		3,5 6,5 14,5 33,0	18 mois	Aucune anormalité induite par le médicament dans le sang, l'urine, les tests de laboratoire, la pathologie macroscopique et l'histopathologie. ↓ poids corporels, ↓ consommation de nourriture lorsque comparé au contrôle.
Chien	Orale	0,5 2,0	6 mois	Aucune anormalité induite par le médicament.
		2,0 6,0 12,0	12 mois	Aucune mort, gain de poids corporel diminué ; convulsions, tremblements et vomissements aux doses élevées ; engorgement mammaire temporaire et lactation entre les 3 ^e et 8 ^e semaines n'étaient pas dus à la dose ; modifications hépatocellulaires et concentrations d'ALAT élevées liées à la dose étaient réversibles lors de l'arrêt du traitement.
Rat	Intramusculaire	1,0 4,0	4 semaines	Aucune anormalité hématologique, des poids organiques ou de la pathologie macroscopique. Modifications inflammatoires au site d'injection dues à des multiples injections.
Chien	Intramusculaire	1,0 4,0	4 semaines	Aucune anormalité hématologique, des poids organiques ou de la pathologie macroscopique. Modifications de l'inflammation au site d'injection dues à des multiples injections.

Études de reproduction

Étude	Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Grossesse	Rat	Orale	0,073 0,65 1,90	Médicament administré dans la diète. L'accouplement inhibé dans les rats à des doses élevées. Aucune anormalité dans les 939 naissances. Aucune différence significative entre les portées des groupes contrôles et expérimentaux. Les nouveau-nés des rates traitées avec l'halopéridol légèrement plus petits.
	Rat	Intraveineuse	0,6 1,8 3,0	Administré du 6 ^e au 18 ^e jour suivant l'accouplement. Aucune anormalité observée dans les 663 naissances. Aucune différence significative dans la taille des portées, de la mortalité des nouveau-nés ou le temps moyen d'accouchement.
	Chien	Orale	1,0 2,0 4,0	Aucune malformation chez 94 chiots. Aucun effet sur la grossesse ou sur la taille moyenne de portée.
Accouchement	Rat	Intramusculaire	0,125 0,25 1,0 4,0	Médicament administré juste avant l'accouchement. Aucune anormalité et aucun effet sur la taille des portées. Aucun effet sur le temps d'accouchement jusqu'à 1 mg/kg. À 4 mg/kg, augmentation du temps d'accouchement et augmentation de la mortalité des nouveau-nés due à l'incapacité de retirer le placenta des nouveau-nés par les rates dépressives.

Étude	Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Lactation	Rat	Intraveineuse	0,6 1,8	Du 1 ^{er} au 6 ^e jour après l'accouchement. Peu ou pas de différence significative dans le poids des animaux morts et de la pathologie macroscopique entre les nouveau-nés des rates contrôles non-traitées et celles chez qui de l'halopéridol a été administré.

BIBLIOGRAPHIE

PRÉCLINIQUE

1. Braun GA, Kade CF, Roscoe EL. Metabolism of haloperidol in the rat (a preliminary report). *Int J Neuropsychiat* 1967; 3 (Suppl 1); S22-S23.
2. Haloperidol Systemic, in: USP DI 1988, Drug Care Information for the Health Care Professional, ed.8. Rockville, MD, United States Pharmacopeial Convention 1988, pp 1147-1151.
3. Janssen PAJ. The pharmacology of haloperidol. *Int J Neuropsychiat* 1967; 3 (Suppl. 1): S10-S18.
4. Seay PH, Field WE. Toxicological studies on haloperidol. *Int J Neuropsychiat* 1967; 3 (Suppl. 1): S19-S21.
5. Snyder SH, Taylor KM, Coyle JT, Meyerhoff JL: The role of brain dopamine in behavioral regulation and the actions of psychotropic drugs. *Am J Psychiat* 1970; 127: 117-125.

CLINIQUE

6. Burk W, Menolascino FJ. Haloperidol in emotionally disturbed, mentally retarded individuals. *Am J Psychiat* 1968, 124: 147-149
7. Chapel JL, Brown N, Jenkins RL: Tourette's disease: symptomatic relief with haloperidol. *Am J Psychiat* 1964, 121: 608-610.
8. Connell PH, Corbett JA, Horne DJ, Mathews AM. Drug treatment of adolescent tiqueurs. *Brit J Psychiat* 1967, 113: 375-381.
9. Crane GE. A review of clinical literature on haloperidol. *Int J Neuropsychiat* 1967; 3 (Suppl. 1): S111-S123
10. Cressman WA, Bianchine JR, Slotnick VB, Johnson PC, Plostnieks J. Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration. *Europ J Clin pharmacol* 1974; 7:99-103.
11. Donlon PT, Hopkin J, Tupin JP. Overview: efficacy and safety of the rapid neuroleptization method with injectable haloperidol. *Am J Psychiat* 1979; 136: 273-278.
12. Dunlop E. Clinical pharmacological studies with haloperidol. *J New Drugs* 1966; 6: 243-246.
13. Goldstein BJ. Haloperidol in controlling the symptoms of acute psychoses. Part I: a preliminary investigation. *Curr Ther Res* 1966; 8: 232-235.

14. Goldstein BJ, Clyde DJ. Haloperidol in controlling the symptoms of acute psychoses. Part II: a double-blind evaluation of haloperidol and trifluoperazine. *Curr Ther Res* 1966; 8: 236-240.
15. Haloperidol (Systemic), in; USP DI 1988, Drug Care Information for the Health Care Professional, ed. 8 Rockville, MD, United States Pharmacopeial Convention, 1988; pp 1147-1151.
16. Holley FO, Magliozzi JR, Stanski DR, Lombrozo L, Hollister LE. Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 477-484.
17. Magliozzi JR, Hollister LE, Elimination half-life and bioavailability of haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Psychiat* 1985, 46: 20-21.
18. Pratt JP, Bishop MP, Gallant DM. Comparison of haloperidol, trifluoperidol and chlorpromazine in acute schizophrenic patients. *Curr Ther Res* 1964; 6: 562-571.
19. Sandyk R, Hurwitz MD. Toxic irreversible encephalopathy induced by lithium carbonate and haloperidol. A report of 2 cases. *S Afr Med J* 1983; 64: 875-876.
20. Sellers EM, Kalant H. Alcohol intoxication and withdrawal. *New England J Med* 1976; 294: 757-762.
21. Settle EC, Ayd FJ. Haloperidol: a quarter century of experience. *J Clin Psychiat* 1983; 44: 440-448.
22. Shapiro AK, Shapiro E, Wayne H, Clarkin J. The psychopathology of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiat* 1972; 129: 427-434.
23. Simpson GM, Cooper TB, Braun GA. Further studies on the effect of butyrophenones on cholesterol synthesis in humans. *Curr Ther Res* 1967; 9: 413-418.
24. Stewart RB, Karas B, Springer PK. Haloperidol excretion in human milk. *Am J Psychiat* 1980; 137: 849-850.
25. Sugerman AA, Williams BH, Adlerstein AM. Haloperidol in the psychiatric disorders of old age. *Am J Psychiat* 1964; 120: 1190-1192.
26. Ucer E, Kreger KC. A double-blind study comparing haloperidol with thioridazine in emotionally, mentally retarded children. *Curr Ther Res* 1969; 11: 278-283.
27. Vann LJ. Haloperidol in the treatment of behavioural disorders in children and adolescents. *Can Psy Ass J* 1969; 14: 217-220.

GÉNÉRALE

28. Monographie de produit, Halopéridol Injection USP, Sandoz Canada Inc., Révisé 10 janvier 2008