

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Haldol, qui contient le principe actif halopéridol, est un médicament antipsychotique appartenant au groupe des butyrophénones. Il s'agit d'un puissant antagoniste du récepteur dopaminergique central de type 2 qui, aux doses recommandées, n'a pas d'action antihistaminique ou anticholinergique et une action minimale sur les récepteurs alpha 1-adrénergiques.

Haldol a été approuvé au niveau national dans l'Union européenne (UE), avec de nombreuses différences au niveau de la formulation du résumé des caractéristiques du produit dans les différents États membres. Compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation du produit susmentionné (et noms associés), la Commission européenne (CE) a notifié au secrétariat de l'Agence européenne des médicaments une saisine officielle aux termes de l'article 30 de la directive 2001/83/CE afin de remédier aux divergences entre les résumés des caractéristiques du produit approuvés nationalement et, donc, d'harmoniser ces résumés divergents dans toute l'UE.

Une évaluation critique du résumé des caractéristiques du produit harmonisé proposé par le titulaire de l'AMM est présentée ci-dessous.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Sur la base de l'examen de l'ensemble des données disponibles et des consultations menées avec les organisations de professionnels de la santé et le groupe consultatif scientifique spécialisé en psychiatrie, le CHMP a recommandé les révisions suivantes afin d'harmoniser les informations sur le produit relatives aux formulations orales et injectables d'Haldol.

Les indications révisées sont les suivantes:

Pour les formulations orales:

- traitement de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif;
- traitement aigu du délire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques;
- traitement des épisodes maniaques modérés à graves associés au trouble bipolaire de type I;
- traitement de l'agitation psychomotrice intense associée à un trouble psychotique ou à des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I;
- traitement de l'agressivité et des symptômes psychotiques persistants chez les patients atteints de démence de type Alzheimer et de démence vasculaire modérées à sévères en cas d'échec des traitements non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque que le patient constitue un danger pour lui-même ou pour autrui;
- traitement des tics, notamment du syndrome de la Tourette, chez les patients souffrant d'insuffisances graves en cas d'échec des traitements éducatifs, psychologiques et d'autres traitements pharmacologiques;
- traitement de la chorée de Huntington légère à modérée, lorsque d'autres médicaments sont inefficaces ou ne sont pas tolérés.

Pour les formulations injectables:

- contrôle rapide de l'agitation psychomotrice intense grave associée à un trouble psychotique ou à des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I, lorsqu'un traitement oral n'est pas approprié;

- traitement aigu du délire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques;
- traitement de la chorée de Huntington légère à modérée, lorsque d'autres médicaments sont inefficaces ou ne sont pas tolérés et qu'un traitement oral n'est pas approprié;
- traitement préventif unique ou combiné chez les patients exposés à un risque moyen à élevé de nausées et vomissements postopératoires, lorsque d'autres médicaments sont inefficaces ou ne sont pas tolérés;
- traitement combiné des nausées et vomissements postopératoires lorsque d'autres médicaments sont inefficaces ou ne sont pas tolérés.

Les indications pédiatriques ont uniquement été approuvées pour les formulations orales dans le traitement:

- de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans, lorsque d'autres traitements pharmacologiques ont échoué ou ne sont pas tolérés;
- de l'agressivité sévère persistante chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans souffrant d'autisme ou de troubles envahissants du développement, lorsque d'autres traitements ont échoué ou ne sont pas tolérés;
- des tics, notamment du syndrome de Gilles de la Tourette, chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans souffrant d'insuffisances graves en cas d'échec des traitements éducatifs, psychologiques et d'autres traitements pharmacologiques.

En ce qui concerne la posologie, soit la rubrique 4.2 du résumé des caractéristiques du produit, les doses initiales et maximales ont été clarifiées et précisées pour chaque indication et pour chaque population de patients (adultes, personnes âgées et population pédiatrique). Il a été convenu que la dose maximale chez les patients âgés devait être de 5 mg/jour, et que des doses supérieures ne pouvaient être envisagées que pour des patients ayant toléré des doses supérieures et après réévaluation du profil risque/bénéfice du patient. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, il est recommandé de réduire de moitié la dose initiale car l'halopéridol est largement métabolisé dans le foie. Il peut également être nécessaire de réduire la dose initiale chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave, en procédant à des ajustements ultérieurs.

La rubrique 4.3 a également été modifiée pour inclure le texte sur la contre-indication relative au risque cardiotoxique associé à l'halopéridol. Les contre-indications relatives aux enfants de moins de 3 ans et aux femmes allaitantes n'ont pas été incluses en raison du manque de données adéquates à l'appui de ces contre-indications. La liste des exemples d'associations contre-indiquées, qui est considérée comme essentielle pour informer le prescripteur du risque d'effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT de deux ou plusieurs antipsychotiques pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, a été déplacée à la rubrique 4.4.

Les modifications suivantes ont été apportées à la rubrique 4.4 (Mises en garde et précautions particulières d'emploi): le risque d'évolution rapide vers la dépression chez les populations de patients souffrant d'un trouble bipolaire a été ajouté dans une sous-rubrique distincte, de même qu'un conseil relatif à la surveillance étroite des patients, en particulier les patients à haut risque. Les informations figurant dans la sous-rubrique relative aux symptômes extrapyramidaux ont été développées pour inclure les symptômes et le délai de survenue d'une dystonie et d'une akathisie aiguës. En outre, lors d'études d'observation, une hausse de la mortalité a systématiquement été observée chez les patients âgés prenant de l'halopéridol, le risque le plus élevé de mortalité associé à l'halopéridol apparaissant au cours des 30 premiers jours de traitement et persistant pendant au moins six mois. La prudence est également recommandée lors de l'utilisation d'Haldol chez les patients souffrant d'une

hyperprolactinémie préexistante et chez les patients pouvant être atteints de tumeurs prolactino-dépendantes.

Le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, le CYP2D6 jouant un rôle dans le métabolisme de l'halopéridol, les concentrations plasmatiques d'halopéridol peuvent augmenter de 20 à 40 % en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 et/ou du CYP2D6, bien que dans certains cas, des augmentations atteignant les 100 % aient été signalées. Ces informations ont été ajoutées dans la rubrique 4.5 (Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

La rubrique 4.6 a été harmonisée et les informations présentées dans les sous-rubriques «Grossesse», «Allaitement» et «Fertilité», conformément aux lignes directrices sur le résumé des caractéristiques du produit.

L'angioedème a été ajouté à la rubrique 4.8 (Effets indésirables) et des informations supplémentaires sur le site d'action de l'halopéridol injectable dans le traitement et la prophylaxie des nausées et des vomissements ont été ajoutées dans la rubrique 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques).

Une déclaration concernant l'impossibilité d'exclure totalement une reconversion en halopéridol a été ajoutée dans la rubrique 5.2 (Propriétés pharmacocinétiques), bien qu'il ne soit pas possible de déterminer précisément le rôle de la réoxydation de l'halopéridol réduit en halopéridol sur la demi-vie, la clairance et l'activité de l'halopéridol. Il est conseillé d'envisager de mesurer les concentrations d'halopéridol dans certains cas particuliers.

Des modifications mineures ont été apportées aux autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit. Les modifications du résumé des caractéristiques du produit ont également été reflétées dans la notice et approuvées par le CHMP, lorsqu'elles étaient pertinentes pour l'utilisateur.

Des consultations avec le groupe consultatif scientifique et les organisations de professionnels de la santé ont été menées au cours de la procédure, à la demande du CHMP.

Les questions posées aux organisations de professionnels de la santé portaient principalement sur la valeur clinique des indications (rubrique 4.1) et les recommandations posologiques dans la pratique clinique (rubrique 4.2), ainsi que sur la contre-indication de l'halopéridol liée au risque de dépression du système nerveux central, sur la possibilité de définir la gravité/le degré de la dépression du système nerveux central provoquée par l'alcool ou d'autres déprimeurs et sur l'existence éventuelle de cas où l'utilisation de l'halopéridol doit être contre-indiquée. Le groupe consultatif scientifique spécialisé en psychiatrie a été consulté au sujet de la valeur clinique des indications suivantes chez les adultes et les enfants (rubrique 4.1) et des recommandations posologiques dans la pratique clinique (rubrique 4.2):

- traitement de la schizophrénie dans la population pédiatrique;
- agitation, agressivité et symptômes psychotiques associés à la démence;
- traitement de l'intoxication alcoolique aiguë;
- tics, notamment syndrome de la Tourette;
- symptômes d'une agressivité persistante chez les enfants atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement.

La discussion et les conclusions des organisations de professionnels de la santé et du groupe consultatif scientifique spécialisé en psychiatrie ont été prises en considération par le CHMP lors de son évaluation et sont reflétées dans les rubriques pertinentes susmentionnées.

#### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant que

- Le CHMP a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE pour Haldol et noms associés.
- Le comité a examiné les divergences identifiées dans la notification pour Haldol et noms associés, ainsi que les rubriques restantes des informations sur le produit.
- Le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à l'appui de l'harmonisation proposée des informations sur le produit. Le comité a en outre tenu compte des conseils formulés dans le cadre de la consultation des organisations de professionnels de la santé et le groupe consultatif scientifique spécialisé en psychiatrie.
- Le comité a accepté les informations sur le produit harmonisées pour Haldol et noms associés.

Au vu des informations qui précèdent, le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque d'Haldol et noms associés reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Le CHMP a en conséquence recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, pour lesquelles les informations sur le produit relatives à Haldol et noms associés (voir Annexe I) sont définies à l'annexe III.