

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Haldol, que contém a substância ativa haloperidol, é um antipsicótico do grupo das butirofenonas. É um potente antagonista dos recetores de dopamina tipo 2 a nível central e, nas dosagens recomendadas, não possui atividade anti-histaminérgica ou anticolinérgica e possui uma atividade adrenérgica alfa-1 mínima.

Haldol foi aprovado na União Europeia (UE) por procedimentos nacionais com muitas diferenças a nível da redação dos resumos das características do medicamento (RCM) nos diversos Estados-Membros. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento (e nomes associados) acima referido, a Comissão Europeia (CE) notificou o secretariado da Agência Europeia de Medicamentos da realização de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre os RCM aprovados a nível nacional e, desse modo, harmonizar os RCM divergentes em toda a UE.

Apresenta-se a seguir uma avaliação crítica do RCM harmonizado proposto pelo titular da AIM.

## **Resumo da avaliação científica pelo CHMP**

Com base na revisão de todos os dados disponíveis e nas consultas realizadas junto de Organizações de Profissionais de Saúde (OPS) e do Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) sobre Psiquiatria, o CHMP recomendou as seguintes revisões com vista à harmonização das informações do medicamento relativamente às formulações orais e injetáveis de Haldol.

As indicações revistas são as seguintes:

Para as formulações orais:

- tratamento da esquizofrenia e da perturbação esquizoafetiva;
- tratamento agudo de delírios quando tratamentos não farmacológicos falharam;
- Tratamento de episódios maníacos moderados a graves associados a perturbação bipolar I;
- tratamento da agitação psicomotora aguda associada a perturbação psicótica ou a episódios maníacos associados a perturbação bipolar I;
- tratamento da agressividade e dos sintomas psicóticos persistentes em doentes com demência de Alzheimer e demência vascular moderadas a graves quando tratamentos não farmacológicos falharam e existe um risco de autoagressão e agressão a terceiros;
- tratamento de perturbações com tiques, incluindo síndrome de Tourette, em doentes com deficiência grave depois de tratamentos educacionais, psicológicos e outros de natureza farmacológica terem falhado;
- tratamento de coreia ligeira a moderada na doença de Huntington, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados.

Para as formulações injetáveis:

- controlo rápido da agitação psicomotora aguda grave associada a perturbação psicótica ou a episódios maníacos associados a perturbação bipolar I quando a terapêutica oral não é adequada;
- tratamento agudo de delírios quando tratamentos não farmacológicos falharam;

- tratamento de coreia ligeira a moderada na doença de Huntington, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados e a terapêutica oral não é adequada;
- profilaxia em regime de monoterapia ou terapêutica combinada em doentes com risco moderado a elevado de náuseas e vômitos no pós-operatório, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados;
- terapêutica combinada para náuseas e vômitos no pós-operatório, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados.

As indicações pediátricas foram acordadas para as formulações orais, para o tratamento de:

- esquizofrenia em adolescentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos, quando outros medicamentos falharam ou não são tolerados;
- agressividade grave e persistente em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos com autismo ou perturbações globais do desenvolvimento, quando outros tratamentos falharam ou não são tolerados;
- perturbações com tiques, incluindo síndrome de Tourette, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos com deficiência grave depois de tratamentos educacionais, psicológicos e outros de natureza farmacológica terem falhado.

Relativamente à posologia, na secção 4.2 do RCM foram clarificadas e enumeradas as doses iniciais e máximas para cada indicação e para todas as populações de doentes (adultos, idosos e população pediátrica). Foi acordado que a dose máxima em doentes idosos deve ser de 5 mg/dia, e que só devem ser consideradas doses mais elevadas em doentes que toleraram doses mais elevadas e após reavaliação do perfil benefício-risco individual do doente. Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se reduzir a dose inicial para metade, pois o haloperidol é exaustivamente metabolizado no fígado. Nos doentes com compromisso renal grave pode também ser necessário uma dose inicial mais baixa, com ajustes subsequentes.

A secção 4.3 foi igualmente alterada de modo a incluir o texto sobre a contra-indicação relativa ao risco cardiotoxico do haloperidol. Não foram incluídas contra-indicações relativas a crianças com idade inferior a 3 anos e a mulheres a amamentar devido à falta de dados adequados para apoiar as referidas contra-indicações. A lista de exemplos de associações contra-indicadas consideradas essenciais para o prescritor estar informado do risco de um efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT de dois ou mais antipsicóticos prolongadores do intervalo QT foi transferida para a secção 4.4.

Na secção 4.4, Advertências e precauções especiais de utilização, foram introduzidas as seguintes alterações: o risco de uma evolução rápida para depressão em populações de doentes com perturbação bipolar foi adicionado num subparágrafo separado, aconselhando também uma supervisão atenta dos doentes, em particular os doentes de alto risco. As informações que figuram no subparágrafo relativo a sintomas extrapiramidais foram desenvolvidas de modo a incluir os sintomas e o tempo decorrido até ao início de distonia e acatisia agudas. Além disso, estudos observacionais notificaram de forma consistente um aumento da mortalidade em idosos utilizadores de haloperidol: o risco mais elevado de mortalidade com o haloperidol centrou-se nos primeiros 30 dias e persistiu 6 meses, pelo menos. É também aconselhada precaução na utilização de Haldol em doentes com hiperprolactinemia pré-existente e em doentes com possíveis tumores dependentes da prolactina.

Como o CYP3A4 e, em menor grau, o CYP2D6 estão envolvidos no metabolismo do haloperidol, as concentrações plasmáticas de haloperidol podem aumentar entre 20 % e 40 % em caso de administração concomitante de um inibidor do CYP3A4 e/ou CYP2D6, embora, em alguns casos, tenham sido notificados aumentos até 100 %; estas informações foram incluídas na secção 4.5, Interações medicamentosas e outras formas de interação.

A secção 4.6 foi harmonizada e as informações foram apresentadas nos subparágrafos separados referentes a Gravidez, Amamentação e Fertilidade, em conformidade com a norma orientadora relativa ao RCM.

O angioedema foi adicionado à secção 4.8, Efeitos indesejáveis, e foram incluídas informações adicionais sobre o local de ação do haloperidol injetável no tratamento e na profilaxia de náuseas e vômitos na secção 5.1, Propriedades farmacodinâmicas.

Na secção 5.2, Propriedades farmacocinéticas, foi incluída uma declaração de que a reconversão em haloperidol não pode ser totalmente excluída, embora não seja possível quantificar o papel da retro-oxidação do haloperidol reduzido em haloperidol sobre a semivida, eliminação e atividade do haloperidol. É recomendado que seja considerada a medição das concentrações de haloperidol em casos individuais.

Foram incluídas alterações menores nas restantes secções do RCM. As alterações no RCM, quando relevantes para o utilizador, foram também refletidas no FI e aprovadas pelo CHMP.

No decorrer deste procedimento, realizaram-se consultas junto do SAG e das OPS a pedido do CHMP.

As perguntas dirigidas às OPS referiram-se principalmente ao valor clínico das indicações (secção 4.1) e às recomendações de dosagem na prática clínica (secção 4.2), bem como à contra-indicação do haloperidol devido a depressão do sistema nervoso central, e à possibilidade de determinar a gravidade/grau de depressão do sistema nervoso central devido ao álcool ou outros depressores e, ainda, à existência de casos específicos em que o uso de haloperidol deveria ser contra-indicado. O SAG Psiquiatria foi consultado sobre o valor clínico das seguintes indicações para adultos e população pediátrica (secção 4.1), assim como sobre as recomendações de dosagem na prática clínica (secção 4.2):

- tratamento da esquizofrenia na população pediátrica;
- agitação, agressividade e sintomas psicóticos associados à demência;
- tratamento da intoxicação aguda por álcool;
- perturbações com tiques, incluindo síndrome de Tourette;
- sintomas de agressividade persistente em crianças com autismo ou perturbações globais do desenvolvimento

A discussão e as conclusões das OPS e do SAG Psiquiatria foram tidas em conta na avaliação realizada pelo CHMP e encontram-se refletidas nas secções relevantes acima referidas.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando o seguinte:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente ao Haldol e nomes associados.

- O Comité considerou as divergências identificadas na notificação para Haldol e nomes associados, bem como as restantes secções da informação do medicamento.
- O Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM em apoio à harmonização proposta da informação do medicamento. Além disso, o Comité teve em linha de conta as informações fornecidas pelas Organizações de Profissionais de Saúde (OPS) e SAG Psiquiatria,
- O Comité aprovou a informação do medicamento harmonizada para Haldol e nomes associados.

Tendo em conta o que precede, o Comité concluiu que a relação benefício-risco de Haldol e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as quais a informação do medicamento se encontra estabelecida no Anexo III para o Haldol e nomes associados (ver Anexo I).