

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Haldol, que contiene el principio activo haloperidol, es un antipsicótico que pertenece al grupo de las butirofenonas. Es un potente antagonista de los receptores de la dopamina de tipo 2 a nivel central y, en las dosis recomendadas, carece de actividad antihistaminérgica y anticolinérgica, y su actividad adrenérgica alfa 1 es mínima.

Haldol se ha aprobado por procedimientos nacionales en la Unión Europea (UE), pero existen muchas diferencias en la redacción de la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) en los distintos Estados miembros. A causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros con respecto a la autorización del producto mencionado (y denominaciones asociadas), la Comisión Europea (CE) notificó a la secretaría de la Agencia Europea de Medicamentos el inicio de un procedimiento oficial de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, con el fin de solucionar las divergencias entre los RCP autorizados por procedimientos nacionales y armonizar así los RCP divergentes en toda la UE.

A continuación se presenta una evaluación crítica del RCP armonizado propuesto por el TAC.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Basándose en la revisión de todos los datos disponibles y en las consultas a las organizaciones de profesionales sanitarios (HCPO) y al grupo de asesoramiento científico (SAG) sobre psiquiatría, el CHMP recomendó las correcciones siguientes para armonizar la información sobre el producto para las formulaciones orales e inyectables de Haldol.

Las indicaciones modificadas son:

Para las formulaciones orales:

- Tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.
- Tratamiento agudo del delirio cuando han fracasado los tratamientos no farmacológicos.
- Tratamiento de los episodios maníacos moderados o graves asociados al trastorno bipolar I.
- Tratamiento de la agitación psicomotriz aguda asociada a un trastorno psicótico o a episodios maníacos del trastorno bipolar I.
- Tratamiento de la agresividad y los síntomas psicóticos persistentes en pacientes con demencia de Alzheimer moderada o grave y demencia vascular cuando han fracasado los tratamientos no farmacológicos y existe riesgo de autolesión o de lesión a terceros.
- Tratamiento de tics, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette, en pacientes con afectación grave una vez que han fracasado los tratamientos educativos, psicológicos y farmacológicos de otro tipo.
- Tratamiento de la corea leve o moderada en la enfermedad de Huntington cuando otros medicamentos son ineficaces o no se toleran.

Para las formulaciones inyectables:

- Control rápido de la agitación psicomotriz aguda grave asociada a un trastorno psicótico o a episodios maníacos del trastorno bipolar I cuando el tratamiento oral no es el apropiado.
- Tratamiento agudo del delirio cuando han fracasado los tratamientos no farmacológicos.
- Tratamiento de la corea leve o moderada en la enfermedad de Huntington cuando otros medicamentos son ineficaces o no se toleran y el tratamiento oral no es apropiado.

- Profilaxis, solo o en combinación, en pacientes con riesgo moderado o alto de náuseas y vómitos postoperatorios cuando otros medicamentos son ineficaces o no se toleran.
- Tratamiento combinado de las náuseas y vómitos postoperatorios cuando otros medicamentos son ineficaces o no se toleran.

Las indicaciones pediátricas se acordaron solamente para las formulaciones orales para el tratamiento de:

- Esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años cuando otros tratamientos farmacológicos han fracasado o no se toleran.
- Agresividad persistente y grave en niños y adolescentes de 6 a 17 años con autismo o trastornos generalizados del desarrollo cuando otros tratamientos han fracasado o no se toleran.
- Tratamiento de tics, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette, en niños y adolescentes de 10 a 17 años con afectación grave una vez que han fracasado los tratamientos educativos, psicológicos y farmacológicos de otro tipo.

En cuanto a la posología, sección 4.2 del RCP, se han aclarado las dosis inicial y máxima y se han enumerado por cada indicación y población de pacientes: adultos, ancianos y niños. Se acordó que la dosis máxima en los pacientes ancianos debe ser de 5 mg/día y que solo deben plantearse dosis mayores en casos que ya hayan tolerado dosis más altas y después de reevaluar el perfil de beneficio/riesgo de cada paciente individual. En los pacientes con disfunción hepática, se recomienda reducir a la mitad de la dosis inicial, ya que el haloperidol se metaboliza ampliamente en el hígado. También los pacientes con disfunción renal grave pueden requerir una dosis inicial menor, con posteriores ajustes.

También se ha modificado la sección 4.3 para añadir el texto relativo a la contraindicación del riesgo cardiotoxico del haloperidol. No se han incluido las contraindicaciones referentes a los niños de menos de 3 años y a las mujeres que dan el pecho por no existir datos suficientes que las respalden. Se ha trasladado a la sección 4.4 la lista de ejemplos de combinaciones contraindicadas que se consideran esenciales para que el médico prescriptor conozca el riesgo de un efecto aditivo de prolongación del QT cuando se combinan dos o más antipsicóticos que prolongan el QT.

En la sección 4.4, Advertencias y precauciones especiales de empleo, se han incluido los cambios siguientes: el riesgo de un cambio rápido a la depresión en poblaciones de pacientes con trastorno bipolar se ha añadido bajo un subtítulo aparte, donde también se aconseja una atenta supervisión de estos pacientes y, especialmente, los de alto riesgo. La información bajo el subtítulo Síntomas extrapiramidales se ha ampliado para incluir los síntomas y el momento de inicio de la distonía aguda y la acatisia. Además, los estudios observacionales han comunicado sistemáticamente una mayor mortalidad entre los ancianos que toman haloperidol; el mayor riesgo de muerte con el haloperidol se observa en los 30 primeros días y persiste durante 6 meses como mínimo. Se recomienda también precaución al utilizar Haldol en pacientes con hiperprolactinemia preexistente y en pacientes con posibles tumores dependientes de la prolactina.

Se ha añadido a la sección 4.5, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, el siguiente texto: Dado que la CYP3A4 y, en menor grado, la CYP2D6 intervienen en el metabolismo del haloperidol, la posible elevación de la concentración plasmática de haloperidol cuando se administra conjuntamente un inhibidor de la CYP3A4 y/o la CYP2D6 puede variar del 20 al 40 %, aunque en algunos casos se han comunicado elevaciones de hasta el 100 %.

Se ha armonizado la sección 4.6 y la información se presenta ahora bajo los subtítulos diferentes de Embarazo, Lactancia y Fertilidad, en cumplimiento de las normas del RCP.

Se ha añadido el angioedema a la sección 4.8, Reacciones adversas, y se ha incluido información adicional sobre el lugar de acción del haloperidol inyectable en el tratamiento y la profilaxis de las náuseas y vómitos en la sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas.

En la sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas, se ha añadido una aclaración en el sentido de que no puede excluirse totalmente la reconversión a haloperidol, si bien no es posible cuantificar la importancia que tiene la retrooxidación del haloperidol reducido en haloperidol sobre la semivida, el aclaramiento y la actividad de este medicamento. Se recomienda plantear la medición de las concentraciones de haloperidol en casos concretos.

En las restantes secciones del RCP se han incluido cambios de menor importancia. Cuando son importantes para el usuario, los cambios del RCP se han reflejado también en el prospecto y han sido aprobados por el CHMP.

Durante este procedimiento se realizaron consultas al SAG y a las HCPO a petición del CHMP.

Las preguntas formuladas a las HCPO estuvieron relacionadas principalmente con la utilidad clínica de las indicaciones (sección 4.1) y con las recomendaciones posológicas en la práctica clínica (sección 4.2), así como con la contraindicación del haloperidol en caso de depresión del sistema nervioso central, si resulta posible definir la gravedad o el grado de depresión del sistema nervioso central causada por el alcohol u otros medicamentos depresores y si existen casos concretos en que deba contraindicarse el uso de haloperidol. El SAG sobre psiquiatría fue consultado con respecto a la utilidad clínica de las siguientes indicaciones en las poblaciones adulta y pediátrica (sección 4.1) y también sobre las recomendaciones posológicas en la práctica clínica (sección 4.2):

- Tratamiento de la esquizofrenia en la población pediátrica.
- Agitación, agresividad y síntomas psicóticos asociados a la demencia.
- Tratamiento de la intoxicación alcohólica aguda.
- Tics, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette.
- Síntomas de agresividad persistente en niños con autismo o trastornos generalizados del desarrollo

Los debates y las conclusiones alcanzadas por las HCPO y el SAG sobre psiquiatría se tuvieron en cuenta en la evaluación efectuada por el CHMP y quedan reflejados en las secciones pertinentes antes citadas.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para Haldol y denominaciones asociadas;
- El Comité ha examinado las divergencias identificadas en la notificación para Haldol y denominaciones asociadas, así como en las secciones restantes de la información sobre el producto;
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto. Además, el Comité ha tenido en cuenta el consejo de las organizaciones de profesionales sanitarios (HCPO) consultadas y del SAG sobre psiquiatría.
- El Comité ha aceptado la información armonizada sobre el producto para Haldol y denominaciones asociadas.

A la vista de lo anterior, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de Haldol y denominaciones asociadas sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto acordadas.

El Comité, en consecuencia, recomienda modificar las condiciones de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluye en el anexo III la información sobre el producto para Haldol y denominaciones asociadas (ver anexo I).