

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Haldol Decanoate, un ester de l'halopéridol et de l'acide décanoïque, est un antipsychotique à action prolongée appartenant au groupe des butyrophénones. Son principe actif, l'halopéridol, est un puissant antagoniste du récepteur dopaminergique central de type 2 qui, aux doses recommandées, n'a pas d'activité antihistaminique ou anticholinergique et a une action minimale sur les récepteurs alpha 1-adrénergiques. Après injection intramusculaire, Haldol Decanoate est progressivement libéré du tissu musculaire et lentement hydrolysé en halopéridol libre, qui pénètre dans la circulation systémique.

Haldol Decanoate a été approuvé au niveau national dans l'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 des produits susmentionnés (et noms associés), la Commission européenne 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, le CHMP a recommandé les révisions suivantes et l'harmonisation des informations sur le produit relatives à Haldol Decanoate et noms associés.

L'indication finale approuvée pour Haldol Decanoate est le traitement d'entretien de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif chez les patients adultes stabilisés à l'aide d'halopéridol oral.

La proposition concernant le texte relatif à la posologie figurant à la rubrique 4.2 a été révisée en ce qui concerne la substitution de l'halopéridol oral, la poursuite du traitement et la supplémentation par halopéridol non décanoate jusqu'à la dose orale maximale, chez les adultes et les personnes âgées. Sur la base de données d'essais cliniques, des recommandations des lignes directrices et des consultations d'experts réalisées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et par les organisations de professionnels de la santé, un facteur de conversion de 10 à 15 est toléré lors du passage de l'halopéridol oral à la formulation injectable à action prolongée d'Haldol Decanoate. Toutefois, aucune orientation spécifique sur la substitution d'autres antipsychotiques n'a été proposée en raison du manque de données. Étant donné que la dose maximale d'halopéridol oral chez les patients âgés est de 5 mg/jour et en appliquant un facteur de conversion de 15, la dose maximale de décanoate d'halopéridol ne doit pas excéder 75 mg toutes les quatre semaines chez les patients âgés, à moins qu'ils n'aient déjà reçu des doses supérieures d'halopéridol (oral ou décanoate) pour le traitement d'une schizophrénie persistante avec une tolérance acceptable. 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.

Haldol Decanoate étant une formulation injectable à action prolongée devant être administrée toutes les quatre semaines, afin d'éviter des erreurs de médication comme l'administration accidentelle d'halopéridol injectable ou de décanoate d'halopéridol, le titulaire de l'AMM a réalisé une analyse de sécurité après mise sur le marché supplémentaire après l'achèvement de la saisine

aux termes de l'article 30, tout en évaluant la nécessité de modifier le nom du médicament par la suite.

Les contre-indications figurant à la rubrique 4.3 ont également été modifiées 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) : 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 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.

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.

Les organisations de professionnels de la santé ont été consultées au cours de cette procédure. Les questions posées aux organisations de professionnels de la santé portaient principalement sur les recommandations posologiques dans la pratique clinique (rubrique 4.2), ainsi que sur la contre-indication du décanoate d'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 d'Haldol Decanoate doit être contre-indiquée.

La discussion et les conclusions des organisations de professionnels de la santé ont été prises en considération par le CHMP lors de ses délibérations finales, comme mentionné ci-dessus. L'indication finale approuvée est présentée ci-dessus.

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 Decanoate et noms associés.

- Le comité a examiné les divergences identifiées dans la notification pour Haldol Decanoate 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.
- Le comité a accepté les informations sur le produit harmonisées pour Haldol Decanoate et noms associés.

Au vu des informations qui précèdent, le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque d'Haldol Decanoate 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 Decanoate et noms associés (voir Annexe I) sont définies à l'annexe III.