

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Haldol Decanoato, um éster de haloperidol e ácido decanoico, é um antipsicótico *depot* de efeito prolongado do grupo das butirofenonas. A substância ativa haloperidol é um potente antagonista dos recetores de dopamina de tipo 2 a nível central, sem atividade anti-histaminérgica ou anticolinérgica nas doses recomendadas, e exerce uma atividade adrenérgica alfa-1 mínima. Após injeção intramuscular, Haldol Decanoato é gradualmente libertado, a partir do tecido muscular, e hidrolisado lentamente em haloperidol livre, o qual entra na circulação sistémica.

Haldol Decanoato foi aprovado por procedimentos nacionais na UE 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), o CHMP recomendou a seguinte revisão e harmonização das informações do medicamento para Haldol Decanoato e nomes associados.

A indicação final aprovada para Haldol Decanoato é o tratamento de manutenção da esquizofrenia e da perturbação esquizoafetiva em doentes adultos atualmente estabilizados com haloperidol oral.

A proposta de redação da posologia na secção 4.2 foi revista no que respeita à transição do haloperidol oral, continuação do tratamento e suplementação com haloperidol não decanoato até à dose oral máxima, em adultos e idosos. Com base em dados de ensaios clínicos, recomendações das normas orientadoras e consultas de peritos realizadas pelo titular da autorização de introdução no mercado (AIM) e pelas as OPS, é suportado um fator de conversão de 10 a 15 quando se muda do haloperidol oral para Haldol Decanoato injetável de ação prolongada. No entanto, devido à existência de dados limitados, não foram propostas orientações específicas sobre a substituição a partir de outros antipsicóticos. Dado que a dose máxima de haloperidol oral nos doentes idosos é de 5 mg/dia, e aplicando o fator de conversão de 15, a dose máxima de haloperidol decanoato não deve ser superior a 75 mg a cada 4 semanas nos doentes idosos, a não ser que estes já tenham recebido doses mais elevadas de haloperidol (oral ou decanoato) para o tratamento da esquizofrenia persistente com uma tolerabilidade aceitável. Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se dividir 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.

Tendo em conta que Haldol Decanoato é uma formulação injetável *depot* de efeito prolongado recomendada para ser utilizada a cada 4 semanas, para evitar erros de medicação como a administração de haloperidol injetável ou haloperidol decanoato de forma errada, o titular da AIM realizou uma análise de segurança pós-introdução no mercado adicional após a conclusão do procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º e, simultaneamente, avaliou a necessidade de alterar o nome do medicamento posteriormente.

As contraindicações que figuram na secção 4.3 foram igualmente alteradas de modo a incluir o texto sobre a contraindicação relativa ao risco cardiotoxico do haloperidol. Não foram incluídas

contraindicações relativas a crianças com idade inferior a 3 anos e a mulheres a amamentar devido à falta de dados adequados para apoiar as referidas contraindicações. A lista de exemplos de associações contraindicadas 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:-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.

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.

Foram consultadas OPS no decorrer deste procedimento. As perguntas dirigidas às OPS referiram-se principalmente às recomendações de dosagem na prática clínica (secção 4.2), bem como à contraindicação do haloperidol decanoato 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 Haldol Denanoate deveria ser contraindicado.

A discussão e as conclusões das OPS foram tidas em conta nas deliberações finais do CHMP, conforme mencionado acima. A indicação final aprovada pode ser encontrada acima.

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 a Haldol Decanoato e nomes associados.
- O Comité considerou as divergências identificadas na notificação para Haldol Decanoato 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 linha de conta as informações fornecidas pelas Organizações de Profissionais de Saúde (OPS),
- O Comité aprovou a informação do medicamento harmonizada para Haldol Decanoato e nomes associados.

Tendo em conta o que precede, o Comité concluiu que a relação benefício-risco de Haldol Decanoato 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 Decanoato e nomes associados (ver Anexo I).