

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 juillet 2018***halopéridol***HALDOL 1 mg, comprimé**

B/40 (CIP : 34009304 714-3 2)

HALDOL 5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 320 825-0 6)

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable

B/1 flacon de 100 ml avec seringue doseuse (CIP : 34009 300 599 2 0)

B/1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 269 211-4 9)

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable

B/5 ampoules (CIP : 34009 304 718-9 0)

HALDOL DECANOAS, solution injectable

B/1 ampoule (CIP : 34009 326 993 2 2)

B/5 ampoules (CIP : 34009 326 351-0 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N05AD01 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure reconnaissance mutuelle) HALDOL 1 mg et 5 mg, comprimés : 16/09/1986 HALDOL 2 mg/ml, solution buvable : 26/09/1990 HALDOL 5 mg/ml, solution injectable : 08/07/1994 HALDOL DECANOAS, solution injectable : 01/03/1983 Date du rectificatif concerné : 16 janvier 2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Conditions actuelles de prise en charge	<input type="checkbox"/> Sécurité Sociale : taux 65% <input type="checkbox"/> Collectivités

02 CONTEXTE

Le laboratoire informe la CT des modifications de RCP en date du 16 juin 2017 des spécialités HALDOL comprimés et solutions injectables concernant en particulier les rubriques 4.1, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6. et 4.8.

Ces modifications font suite à une procédure d'arbitrage européen menée par le CHMP qui a conclu le 23 février 2017 qu'il était nécessaire d'harmoniser les informations relatives à la prescription des spécialités HALDOL dans l'Union Européenne (procédure au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE).

La décision a été émise par la Commission européenne le 28 avril 2017.

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

4.1 Indications

Les indications évaluées par la Commission en janvier 2017 sont indiquées ci-dessous :

HALDOL 1 mg, comprimé

Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

HALDOL 5 mg, comprimé

États psychotiques aigus et chroniques.

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

Chez l'adulte :

États psychotiques aigus et chroniques.

États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans :

Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette

Chez l'enfant :

Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable

Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques.

HALDOL DECANOAS, solution injectable

Traitement au long cours des états psychotiques chroniques.

Dans son avis de renouvellement du 25/01/2017, la Commission a considéré que le SMR des spécialités HALDOL, comprimés, solution buvable et solution injectable était important dans ces indications, excepté dans l'indication « Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles » (SMR modéré).

Les modifications ci-dessous font suite à la procédure d'arbitrage européen menée par le CHMP :

Deux indications pour lesquelles l'efficacité a été jugée insuffisante ou la balance bénéfico-risque négative, ont été supprimées :

- Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques : HALDOL 2 mg/ml, solution buvable
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles : HALDOL 1 mg, comprimé et HALDOL 2 mg/ml, solution buvable

Les libellés d'indications ont été modifiés ; certaines de ces indications ont été ajoutées au RCP des formes comprimés et de la forme injectable :

HALDOL 1 mg et 5 mg, comprimés ; HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus
- 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 sévères associés au trouble bipolaire de type I.
- Traitement de l'agitation psychomotrice aiguë associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I.

Extension d'indication : Traitement de l'agressivité persistante et des symptômes psychotiques chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ou une démence vasculaire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou autrui.

- Traitement des tics, notamment du syndrome de Gilles de la Tourette, chez les patients sévèrement atteints, après échec des prises en charge éducatives, psychologiques et des autres traitements pharmacologiques.
- Traitement des mouvements choréiques légers à modérés de la maladie de Huntington en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

- Patients pédiatriques

Traitement :

- De la schizophrénie chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements pharmacologiques.
- De l'agressivité sévère persistante chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement, en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements.
- Des tics, notamment du syndrome de Gilles de la Tourette, chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans sévèrement atteints, après échec des prises en charge éducatives, psychologiques et des autres traitements pharmacologiques.

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable

- Contrôle rapide de l'agitation psychomotrice aiguë sévère associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du 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 des mouvements choréiques légers à modérés de la maladie de Huntington en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et lorsqu'un traitement oral n'est pas approprié.
- Seul ou en association, en prévention chez les patients présentant un risque modéré à élevé de nausées et vomissements postopératoires, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
- En association dans le traitement des nausées et vomissements postopératoires en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

HALDOL DECANOAS, solution injectable

- Traitement d'entretien de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif chez les patients adultes actuellement stabilisés par l'halopéridol oral.

► 4.2 Posologie et mode d'administration

HALDOL

La dose maximale quotidienne a été réduite

- 10 à 20 mg selon les indications chez l'adulte
- 5 mg chez les personnes âgées
- 3 à 5 mg selon l'indication dans la population pédiatrique

HALDOL DECANOAS

La rubrique « Posologie et mode d'administration » a été modifiée comme suit :

- Les patients doivent être stabilisés par l'halopéridol oral avant de passer à une dose de décanoate d'halopéridol
- Il est désormais recommandé d'utiliser une dose de décanoate d'halopéridol qui sera chez la plupart des patients comprise entre 25 et 150 mg, correspondant à 10 à 15 fois la dose quotidienne antérieure d'halopéridol oral

Chez les personnes âgées

- Il est recommandé d'initier HALDOL DECANOAS à une dose comprise entre 12,5 et 25 mg. Cette dernière peut être ajustée selon la réponse de chaque patient sans dépasser 75 mg toutes les 4 semaines.
- Les doses supérieures à 75 mg ne doivent être envisagées que chez les patients qui ont préalablement toléré des doses supérieures et après réévaluation du rapport bénéfice/risque

► 4.3 Contre-indications

Ces spécialités sont désormais contre-indiquées en cas de maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy et paralysie supranucléaire progressive. Les contre-indications précédemment applicables à HALDOL et HALDOL DECANOAS sont maintenues (voir rubrique 4.3).

► 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La rubrique a été mise à jour afin d'inclure des médicaments pouvant :

- potentialiser le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou les arythmies cardiaques
- augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques de l'halopéridol

► 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Par mesure de précaution, il est désormais préférable d'éviter l'utilisation d'HALDOL et d'HALDOL DECANOAS pendant la grossesse.

► Les rubriques du RCP 4.4, 4.7, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3, 6.6 et la rubrique 4.8 Effets indésirables ont également été mises à jour.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier sa précédente évaluation, excepté pour l'extension d'indication « Traitement de l'agressivité persistante et des symptômes psychotiques chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ou une démence vasculaire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou autrui » qui fait l'objet d'un avis en date du 25 juillet 2018.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 janvier 2017

halopéridol

HALDOL 1 mg, comprimé

B/40 (CIP : 34009304 714-3 2)

HALDOL 5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 320 825-0 6)

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

B/1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 267 211 4 9)

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule

B/5 (CIP : 34009 304 718-9 0)

HALDOL DECANOAS 50 mg/ml, solution injectable

B/1 ampoule (CIP : 34009 326 993-2 2)

B/5 ampoules (CIP : 34009 326 351-0 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N05AD01 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>HALDOL 1 mg comprimé</u> « Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles »</p> <p><u>HALDOL 5 mg, comprimé</u> « États psychotiques aigus et chroniques »</p> <p><u>HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes</u> « Chez l'adulte : <ul style="list-style-type: none"> • États psychotiques aigus et chroniques • Vomissements lors de traitements antimétaboliques postradiothérapeutiques • Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans : <ul style="list-style-type: none"> • Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la »</p>

<p>Tourette</p> <p>Chez l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none">• Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques. » <p><u>HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule</u></p> <ul style="list-style-type: none">• « Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques• Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques » <p><u>HALDOL DECANOAS, solution injectable</u></p> <p>« Traitement au long cours des états psychotiques chroniques »</p>
--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; HALDOL 1 mg et 5 mg, comprimés : 16/09/1986 HALDOL 2 mg/ml, solution buvable : 26 septembre 1990 HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule : 08/07/1994 HALDOL DECANOAS 50 mg/ml, solution injectable : 01/03/1983 Rectificatifs d'AMM : voir annexe
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AD Dérivés du butyrophénone N05AD01 Halopéridol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 novembre 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu restait :

- important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte pour HALDOL 5 mg comprimé et HALDOL 2 mg/ml solution buvable ;
- modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles pour HALDOL 1 mg comprimé et HALDOL 2 mg/ml solution buvable ;
- important dans le traitement des vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques chez l'adulte pour HALDOL 2 mg/ml solution buvable et HALDOL 5 mg/ml solution injectable ;
- important dans le traitement des chorées (mouvements anormaux), de la maladie des tics de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans pour HALDOL 2 mg/ml solution buvable ;
- modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement de l'enfant pour HALDOL 2 mg/ml solution buvable ;
- important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques pour HALDOL 5 mg/ml solution injectable ;
- important dans le traitement au long cours des états psychotiques chroniques pour HALDOL DECANOAS.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

HALDOL 1 mg comprimé

« Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles »

HALDOL 5 mg, comprimé

« États psychotiques aigus et chroniques »

HALDOL 2mg/ml, solution buvable en gouttes

« Chez l'adulte :

- États psychotiques aigus et chroniques
- Vomissements lors de traitements antimitotiques postradiothérapeutiques
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans :

- Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette

Chez l'enfant :

- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques. »

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule

- « Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques
- Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques »

HALDOL DECANOAS, solution injectable

« Traitement au long cours des états psychotiques chroniques »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des données cliniques d'efficacité provenant de plusieurs revues de la *Cochrane Collaboration*, destinées à comparer l'efficacité et la tolérance de l'halopéridol par rapport au placebo et autres antipsychotiques de première génération, et à déterminer l'intervalle de doses d'halopéridol le plus pertinent dans le traitement de la schizophrénie ^{1,2,3,4} ;

¹ Adams CE, Bergman H, Irving CB, and al. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2013. Issue 11.

² Tardy M1, Huhn M, Kissling W and al. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2014. Issue 7.

³ Dold M, Samara MT, Li C and al. Haloperidol versus first-generation antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. Cochrane Database Syst Rev 2015. Issue 1.

⁴ Donnelly L, Rathbone J, Adams CE and al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2013. Issue 8.

Les études identifiées dans ces revues systématiques sont de bas niveau de preuve et ne sont pas détaillées dans cet avis.

▀ Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 25 janvier 2011 au 24 janvier 2016).

▀ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment pour les rubriques suivantes :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », avec en particulier l'ajout d'une précaution d'emploi chez les patients ayant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse, ajouts des événements cérébrovasculaires ;
- « 4.6. Grossesse et allaitement », avec en particulier l'ajout des risques de syndrome de manque néonatal,
- « 4.8. Effets indésirables » avec l'ajout du syndrome de manque néonatal (rhabdomyolyse en cours d'ajout).

Les modifications du RCP sont présentées en annexe.

▀ Ces données ne modifient pas les conclusions précédentes de la Commission.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), HALDOL a fait l'objet de 273 891 prescriptions et est majoritairement prescrit dans les troubles délirants (15 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

4.4.1 Etats psychotiques aigus et chroniques (HALDOL 5 mg comprimé, HALDOL 2 mg/ml solution buvable) et traitement au long cours des états psychotiques chroniques (HALDOL DECANOAS)

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie^{5,6,7,8,9}.

L'halopéridol sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge des états psychotiques aigus et chroniques. L'halopéridol sous forme injectable LP reste une option thérapeutique dans le traitement au long cours des états psychotiques.

⁵ HAS. Guide ALD Schizophrénies. 2007.

⁶ Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. Rev Prat 2013;63:349-53

⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.

⁸ Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 2013;14:2-44.

⁹ Barnes T RE et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2011;25:567-620.

4.4.2 Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles (HALDOL 1 mg comprimé, HALDOL 2 mg/ml solution buvable)

Les antipsychotiques ne sont pas un traitement recommandé en première intention dans la prise en charge médicamenteuse en aigu des troubles anxieux de l'adulte compte tenu de leurs effets indésirables, des données limitées concernant leur efficacité et des alternatives thérapeutiques disponibles (antidépresseurs ISRS et IRSN ou benzodiazépines)^{10,11}. Les antipsychotiques restent un traitement de recours en cas de trouble anxieux sévère dans le cadre d'une prise en charge psychiatrique spécialisée. L'halopéridol reste une option thérapeutique dans cette situation.

4.4.3 Vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques chez l'adulte (HALDOL 2 mg/ml solution buvable, HALDOL 5 mg/ml solution injectable)

D'après les recommandations NCCN¹², l'halopéridol sous forme orale reste une option thérapeutique dans deux situations au cours des chimiothérapies et radio-chimiothérapies :

- en prévention des vomissements au cours des chimiothérapies orales faiblement émétisantes ;
- en cas de vomissements non maîtrisés en association à la prophylaxie antiémétique.

Selon les recommandations de l'ESMO/MASCC¹³, les antipsychotiques conservent également une place dans le traitement des vomissements induits par la radiothérapie à faible potentiel émétisant.

4.4.4 Chorées (mouvements anormaux), syndrome de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans (HALDOL 2 mg/ml solution buvable)

L'halopéridol reste une option thérapeutique dans la prise en charge symptomatique des chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette^{14,15}.

4.4.5 Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques chez l'enfant (HALDOL 2 mg/ml solution buvable)

Divers troubles peuvent se manifester par des comportements agressifs et violents (le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles explosifs intermittents, le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur)¹⁶.

La prise en charge associe le plus souvent en première intention des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Un traitement pharmacologique intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles psychiatriques de l'enfant est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques, aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs¹⁷. A ce

¹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder in adults. London: NICE; 2011.

¹¹ Bandelow B et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. World J Biol Psychiatry 2008;9:248-312.

¹² National comprehensive cancer network Clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis. Version 2.2016.

¹³ Roila F A et al. MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v119-v133, 2016.

¹⁴ Roessner V et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011. 20:173-196.

¹⁵ Burgunder J-M et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. PLoS Curr. 2011 September 2.

¹⁶ Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 2007.

¹⁷ D'Ambrogio T. et Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 2012.60;52-61.

jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

4.4.6 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (HALDOL 5 mg/ml solution injectable)

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide Erreur ! Signet non défini..

L'halopéridol par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 novembre 2012, la place des spécialités HALDOL et HALDOL DECANOAS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte

- Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.
- L'halopéridol sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 5 mg comprimé et HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte.

5.1.2 Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles

- Les troubles anxieux sévères peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (notamment les antidépresseurs et les anxiolytiques d'autres classes).
- L'halopéridol sous forme orale reste un traitement de recours en cas de trouble anxieux sévère dans le cadre d'une prise en charge psychiatrique spécialisée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 1 mg comprimé et HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

5.1.3 Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques chez l'adulte

- ▮ Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie sont invalidantes et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.
- ▮ L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antiémétiques.
- ▮ L'halopéridol reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 2 mg/ml solution buvable et HALDOL 5 mg/ml solution injectable reste important dans le traitement des vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques chez l'adulte.

5.1.4 Chorées (mouvements anormaux), syndrome de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans

- ▮ Les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- ▮ L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette.
- ▮ L'halopéridol solution buvable reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste important dans le traitement des chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.

5.1.5 Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques chez l'enfant

- ▮ Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retentissent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.
- ▮ L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
- ▮ La prise en charge des troubles du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité est globale. Elle repose en première intention sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement de l'enfant.

La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

5.1.6 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

- ▶ Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.
- ▶ L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.
- ▶ L'halopéridol solution injectable reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL solution injectable reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

5.1.7 Traitement au long cours des états psychotiques chroniques

- ▶ Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
- ▶ L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.
- ▶ L'halopéridol sous forme orale en libération prolongée reste une option thérapeutique dans la prise en charge de ces pathologies.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL DECANOAS reste important dans le traitement au long cours des états psychotiques chroniques.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé :

- **30%** pour HALDOL 1 mg comprimé
- **65 %** pour les autres présentations.

▶ Conditionnement :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015
<p>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p>Mises en garde spéciales</p> <p><u>Syndrome malin des neuroleptiques</u> : en cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).</p> <p>Les signes de dysfonctionnement végétatifs, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.</p> <p>Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.</p> <p><u>Allongement de l'intervalle QT</u> : l'halopéridol prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un intervalle QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT).</p> <p>Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :</p> <ul style="list-style-type: none"> bradycardie inférieure à 55 battements par minute, hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QT, traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT. <p>Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.</p> <p>Lorsque des modifications de la repolarisation (prolongation de l'intervalle QT, modifications de l'onde T ou apparition de l'onde U) apparaissent ou lorsqu'une arythmie se développe, la nécessité du traitement par</p>	<p>Mises en garde spéciales</p> <p><u>Syndrome malin des neuroleptiques</u></p> <p>Comme pour d'autres antipsychotiques, HALDOL a été associé à la survenue de syndrome malin des neuroleptiques, réponse idiosyncrasique caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité végétative, une altération de la conscience. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être immédiatement arrêté et un traitement symptomatique approprié et une surveillance régulière doivent être mis en place.</p> <p><u>Effets cardiovasculaires</u></p> <p>De très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmie ventriculaire ainsi que de rares cas de mort subite, ont été rapportés lors de traitement avec l'halopéridol. Ces événements peuvent survenir plus fréquemment lors de la prise de doses élevées d'halopéridol chez les patients ayant des prédispositions.</p> <p>L'halopéridol prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire grave à type de torsades de pointes, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un intervalle QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8).</p> <p>Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :</p> <ul style="list-style-type: none"> bradycardie inférieure à 55 battements par minute, hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QT, traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT. <p>Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.</p> <p>Lorsque des modifications de la repolarisation (prolongation de l'intervalle QT, modifications de l'onde T ou apparition de l'onde U) apparaissent ou lorsqu'une arythmie se développe, la nécessité du traitement par l'halopéridol devra être réévaluée chez ces patients.</p>

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015
	<p>l'halopéridol devra être ré-évaluée chez ces patients.</p> <p>Un suivi régulier devra être mis en place et la dose d'halopéridol devra être réduite ou le traitement par l'halopéridol arrêté. Si l'allongement de l'intervalle QT ou QTc dépasse 500 msec, le traitement par l'halopéridol devra être arrêté.</p> <p>Comme pour d'autres neuroleptiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou recevant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.</p> <p>Une surveillance régulière de la kaliémie et de la magnésémie est recommandée en cours de traitement</p> <p>Le risque d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmie ventriculaire peut être augmenté à doses élevées (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9) ou en cas d'utilisation par voie parentérale, en particulier en cas d'administration intraveineuse. Un suivi ECG doit être réalisé en cas d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque maligne, en particulier lors d'une administration intraveineuse d'HALDOL.</p> <p><u>Accident vasculaire cérébral</u> : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.</p> <p>En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.</p> <p>Tenir compte du risque d'apparition de dyskinésie tardive, même avec de faibles doses, notamment chez le sujet âgé.</p> <p>Ce médicament contient du saccharose et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose et/ou galactose, un syndrome de malabsorption du glucose et/ou du galactose, un déficit en sucrase/isomaltase ou un déficit en lactase de Lapp (maladies héréditaires rares).</p>	<p>Un suivi régulier devra être mis en place et la dose d'halopéridol devra être réduite ou le traitement par l'halopéridol arrêté. Si l'allongement de l'intervalle QT ou QTc dépasse 500 msec, le traitement par l'halopéridol devra être arrêté.</p> <p>Comme pour d'autres neuroleptiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou recevant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.</p> <p>Une surveillance régulière de la kaliémie et de la magnésémie est recommandée en cours de traitement.</p> <p>Le risque d'allongement de l'intervalle QT et/ou d'arythmie ventriculaire peut être augmenté à doses élevées (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9) ou en cas d'utilisation par voie parentérale, en particulier en cas d'administration intraveineuse. Un suivi ECG doit être réalisé en cas d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque maligne, en particulier lors d'une administration intraveineuse d'HALDOL.</p> <p>Des cas de tachycardie et d'hypotension ont également été rapportés chez certains patients.</p> <p><u>Accident vasculaire cérébral</u></p> <p>Dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.</p> <p><u>Maladie de Parkinson</u></p> <p>En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.</p> <p><u>Dyskinésie tardive</u></p> <p>dyskinésie tardive peut survenir chez certains patients au cours de traitements à long terme ou après arrêt du traitement.</p> <p>Ce syndrome est principalement caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Ces manifestations peuvent être permanentes chez certains patients. Le syndrome peut être masqué lorsque le traitement est réintroduit, lorsque le dosage est augmenté ou lors du passage à un autre antipsychotique. Le traitement doit être arrêté dès que possible.</p> <p><u>Symptômes extrapyramidaux</u></p> <p>Comme avec tous les neuroleptiques, des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir, par exemple tremblements, rigidité, hypersialorrhée, bradykinésie, akathisie,</p>

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015
		<p>dystonie aiguë.</p> <p>Les antiparkinsoniens de type anticholinergique peuvent être prescrits si nécessaire, mais ne doivent pas être administrés en routine à titre préventif. Lorsque cette administration s'impose (voir rubrique 4.5), elle doit être poursuivie après arrêt de l'halopéridol si l'excrétion de ces médicaments est plus rapide que celle de l'halopéridol afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation des symptômes extrapyramidaux.</p> <p>Lors de co-administration d'halopéridol et d'anticholinergiques, en particulier d'antiparkinsoniens, il convient de surveiller une possible augmentation de la pression intraoculaire.</p> <p><u>Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence</u></p> <p>Le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.</p> <p>Les résultats de deux études observationnelles menées chez un grand nombre de patients ont montré que les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques présentent une faible augmentation du risque de mortalité comparés à ceux qui ne sont pas traités. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une estimation précise de ce risque et la cause de cette augmentation est inconnue.</p> <p>HALDOL n'est pas autorisé dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence.</p> <p><u>Thromboembolie veineuse</u></p> <p>Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par HALDOL, et des mesures préventives doivent être prises le cas échéant.</p> <p><u>Hyperglycémie / Syndrome métabolique</u></p> <p>Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les patients traités par HALDOL, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.</p> <p><u>Liées aux excipients</u></p> <p>Ce médicament contient du saccharose et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose et/ou galactose, un syndrome de malabsorption du glucose et/ou du galactose, un déficit en sucrase/isomaltase ou un déficit en lactase de Lapp (maladies héréditaires rares).</p>

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015
	<p><u>Précautions particulières d'emploi</u></p> <p>L'halopéridol ne doit pas être utilisé seul lorsqu'un état dépressif prédomine.</p> <p>Lorsqu'un état dépressif et la psychose coexistent, l'halopéridol peut être associé à des antidépresseurs.</p> <p>Dans la schizophrénie, la réponse au traitement par les neuroleptiques peut être retardée.</p> <p>Après arrêt brusque de fortes doses de neuroleptiques, il a été très rarement rapporté des symptômes aigus de sevrage incluant nausées, vomissements et insomnie. Un arrêt progressif du traitement est donc recommandé.</p> <p>Après arrêt du traitement, même progressif, une rechute peut être observée.</p> <p>La réapparition des symptômes peut ne devenir évidente que quelques semaines à quelques mois après cet arrêt.</p> <p>Lors de co-administration d'halopéridol et d'anticholinergiques, en particulier d'antiparkinsoniens, il convient de rechercher une augmentation de la pression intraoculaire.</p> <p>Lorsque l'administration concomitante d'antiparkinsoniens anticholinergiques s'impose (voir rubrique 4.5), elle doit être poursuivie après arrêt de l'halopéridol si l'excrétion de ces médicaments est plus rapide que celle de l'halopéridol afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation des symptômes extrapyramidaux.</p> <p>L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.</p> <p><u>Populations à risque</u></p> <p><u>Sujet âgé</u> : en raison d'une plus grande sensibilité à la sédation et à l'hypotension orthostatique, l'halopéridol doit être utilisé avec prudence.</p> <p><u>Affections cardiovasculaires graves</u> (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales» et rubrique 4.8).</p>	<p><u>Précautions particulières d'emploi</u></p> <p>L'halopéridol ne doit pas être utilisé seul lorsqu'un état dépressif prédomine. Lorsqu'un état dépressif et la psychose coexistent, l'halopéridol peut être associé à des antidépresseurs.</p> <p>Dans la schizophrénie, la réponse au traitement par les neuroleptiques peut être retardée.</p> <p>Après arrêt brusque de fortes doses de neuroleptiques, il a été très rarement rapporté des symptômes aigus de sevrage incluant nausées, vomissements et insomnie. Un arrêt progressif du traitement est donc recommandé.</p> <p>Après arrêt du traitement, même progressif, une rechute peut être observée.</p> <p>La réapparition des symptômes peut ne devenir évidente que quelques semaines à quelques mois après cet arrêt.</p> <p>Lors de co-administration d'halopéridol et d'anticholinergiques, en particulier d'antiparkinsoniens, il convient de rechercher une augmentation de la pression intraoculaire.</p> <p>Lorsque l'administration concomitante d'antiparkinsoniens anticholinergiques s'impose (voir rubrique 4.5), elle doit être poursuivie après arrêt de l'halopéridol si l'excrétion de ces médicaments est plus rapide que celle de l'halopéridol afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation des symptômes extrapyramidaux.</p> <p>L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement.</p> <p><u>Effets endocriniens</u></p> <p>La thyroxine peut favoriser la toxicité de l'halopéridol. Un traitement antipsychotique chez les patients présentant une hyperthyroïdie doit être utilisé avec une grande prudence et doit toujours s'accompagner d'un traitement permettant d'atteindre un état euthyroïde.</p> <p>Les effets hormonaux des neuroleptiques antipsychotiques incluent une hyperprolactinémie qui peut entraîner une galactorrhée, une gynécomastie, une oligoménorrhée ou une aménorrhée.</p> <p>De très rares cas d'hypoglycémie et de syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) ont été rapportés.</p> <p><u>Populations à risque</u></p> <p><u>Sujet âgé</u></p> <p>En raison d'une plus grande sensibilité à la sédation et à l'hypotension orthostatique, l'halopéridol doit être utilisé avec prudence.</p> <p><u>Affections cardiovasculaires graves</u></p>

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015
	<p><u>Hyperthyroïdie</u> : la thyroxine peut favoriser la survenue d'effets indésirables induits par l'halopéridol. L'halopéridol sera donc utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperthyroïdie. La surveillance de ces patients doit être renforcée.</p> <p><u>Epilepsie, convulsions</u> : l'halopéridol peut abaisser le seuil épileptogène notamment chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant aux convulsions (désintoxication alcoolique, atteinte cérébrale).</p> <p>La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques.</p> <p><u>Insuffisants hépatiques et/ou rénaux</u> : en raison d'un risque d'accumulation, l'halopéridol doit être utilisé avec prudence.</p>	<p>Voir rubrique « Mises en garde spéciales » 4.4 et rubrique 4.8.</p> <p><u>Hyperthyroïdie</u></p> <p>La thyroxine peut favoriser la survenue d'effets indésirables induits par l'halopéridol. L'halopéridol sera donc utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperthyroïdie. La surveillance de ces patients doit être renforcée.</p> <p><u>Epilepsie, convulsions</u></p> <p>L'halopéridol peut abaisser le seuil épileptogène notamment chez les patients épileptiques et les sujets présentant d'autres facteurs prédisposant aux convulsions (désintoxication alcoolique, atteinte cérébrale).</p> <p>La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques.</p> <p><u>Insuffisants hépatiques et/ou rénaux</u></p> <p>L'halopéridol étant métabolisé par le foie, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte hépatique.</p> <p>Des cas isolés d'anomalies de la fonction hépatique ou d'hépatite, le plus souvent cholestatiques, ont été rapportés avec l'halopéridol.</p>
4.6 Grossesse et allaitement	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.</p> <p>L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de l'halopéridol.</p> <p>Des effets extrapyramidaux réversibles peuvent parfois être observés chez des nouveau-nés exposés à l'halopéridol à forte dose <i>in utero</i> au cours du dernier trimestre de la grossesse.</p> <p>En conséquence, l'utilisation de l'halopéridol est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Il existe un passage des neuroleptiques butyrophénones dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant la durée</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.</p> <p>L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de l'halopéridol.</p> <p>Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont l'HALDOL) pendant le troisième trimestre de grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation.</p> <p>En conséquence, l'utilisation de l'HALDOL est possible quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Il existe un passage des neuroleptiques butyrophénones dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.</p>

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015				
	du traitement.					
4.8 Effets indésirables	<p>Affections cardiaques</p> <p>Allongement de l'espace QT. Arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque. Hypotension orthostatique. Mort subite inexpliquée (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus...) Dyskinésies tardives lors de cures prolongées. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation des symptômes qui peuvent être permanents chez certains patients. Le syndrome peut être masqué lors de la reprise du traitement, lors de l'augmentation de la posologie ou lors de l'administration d'un neuroleptique différent. Lors de l'arrêt du traitement ou de la réduction de posologie, le syndrome peut réapparaître. Syndrome extrapyramidal : akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques, hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur, tremblement, rigidité, hypersalivation, bradykinésie, akathisie, dystonie aiguë. Les antiparkinsoniens anticholinergiques peuvent être prescrits si nécessaire, mais ne doivent pas être prescrits en routine de manière préventive. Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement. Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4). Sensations de vertiges, insomnie, céphalées, confusion, convulsions, état de Grand Mal.</p> <p>Affections psychiatriques</p> <p>Indifférence, réactions anxieuses, variations de l'humeur, dépression. Agitation, exacerbation apparente des symptômes psychotiques. Frigidité. Syndrome de sevrage à l'arrêt brusque des doses.</p> <p>Affections gastro-intestinales</p> <p>Constipation, sécheresse de la bouche et/ou hyper salivation, brûlures d'estomac. Nausées, vomissements, perte de l'appétit et dyspepsie.</p> <p>Affections endocriniennes</p>	<p>Les effets indésirables rapportés avec l'utilisation de HALDOL au cours des essais cliniques et après commercialisation sont regroupés dans le tableau ci-après. Les fréquences sont présentées suivant la convention suivante :</p> <p>Très fréquent : $\geq 1/10$ Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$ Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ Très rare : $< 1/10\ 000$ Indéterminée : Ne peut être estimée sur la base des données disponibles</p>				
		Effets indésirables				
		Fréquences d'apparition				
Système Organe Classe		Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$)	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Leucopénie		Agranulocytose ; Neutropénie ; Pancytopénie ; Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité		Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes					Hyperprolactinémie	Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyperglycémie		Hypoglycémie
Affections psychiatriques		Agitation ; Insomnie	Dépression ; Trouble psychotique	Etat confusionnel ; Diminution de la libido ; Perte de la libido ; Impatience		Indifférence ; Anxiété ; Trouble de l'humeur
Affections du système nerveux		Trouble extrapyramidal Hyperkinésie Céphalées	Dyskinésie tardive ; Dystonie ; Dyskinésie ; Akathisie ; Bradykinésie Hypokinésie ; Hypertonie ; Somnolence ;	Convulsion ; Parkinsonisme ; Akinésie ; Roue dentée (Phénomène de) ; Sédation ; Contractions involontaires des muscles		Trouble moteur ; Syndrome malin des neuroleptiques Nystagmus

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015			
<p>Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.</p> <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <p>Altération des fonctions hépatiques. Hépatite le plus souvent cholestatique.</p> <p><u>Affections oculaires</u></p> <p>Trouble de la vision.</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <p>Rash cutané, urticaire. Réactions anaphylactiques systémiques.</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u></p> <p>Prise de poids. Hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose. Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u></p> <p>Impuissance, trouble de l'érection, priapisme.</p> <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <p>Diminution modérée et transitoires de la formule sanguine. Agranulocytose, thrombopénie.</p> <p><u>Affections du rein et des voies urinaires</u></p> <p>Rétention urinaire.</p> <p><u>Troubles de l'état général et réaction au point d'injection</u></p> <p>Œdème périphérique. Troubles de la régulation corporelle. Hyperhidrose.</p>	<p>Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.</p> <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <p>Altération des fonctions hépatiques. Hépatite le plus souvent cholestatique.</p> <p><u>Affections oculaires</u></p> <p>Trouble de la vision.</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <p>Rash cutané, urticaire. Réactions anaphylactiques systémiques.</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u></p> <p>Prise de poids. Hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose. Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein</u></p> <p>Impuissance, trouble de l'érection, priapisme.</p> <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <p>Diminution modérée et transitoires de la formule sanguine. Agranulocytose, thrombopénie.</p> <p><u>Affections du rein et des voies urinaires</u></p> <p>Rétention urinaire.</p> <p><u>Troubles de l'état général et réaction au point d'injection</u></p> <p>Œdème périphérique. Troubles de la régulation corporelle. Hyperhidrose.</p>		Faciès parkinsonien ; Tremblement ; Vertiges		
		Affections oculaires	Troubles visuels ; Crise oculogyre	Vision trouble	Augmentation de la pression intraoculaire
		Affections cardiaques		Tachycardie	Fibrillation ventriculaire ; Torsades de pointes ; Tachycardie ventriculaire ; Arrêt cardiaque ; Extrasystoles
		Affections vasculaires	Hypotension orthostatique ; Hypotension		
		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Bronchospasme Laryngospasme
		Affections gastro-intestinales	Constipation ; Bouche sèche ; Hypersialorrhée Nausées ; Vomissements		
		Affections hépatobiliaires	Anomalie du bilan hépatique	Hépatite ; Ictère	Insuffisance hépatique aiguë ; Cholestase
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Photosensibilité ; Urticaire ; Prurit ; Hyperhidrose	Dermatite exfoliative ; Dermites bulleuses (Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell) ; Vascularite leucocytoclasique
		Affections musculo-squelettiques et systémiques		Torticolis ; Rigidité musculaire ; Spasmes musculaires ;	Trismus ; Contraction musculaire involontaire
		Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire		
		Affections des organes de reproduction et	Troubles de l'érection	Aménorrhée ; Dysménorrhée ; Galactorrhée ; Gêne	Ménorragie ; Troubles menstruels ; Gynécomastie ; Priapisme

Rubriques	AMM en vigueur le 28 janvier 2011	AMM en vigueur le 9 avril 2015					
		du sein			mammaire ; Douleur mammaire	Troubles sexuels	
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Troubles de la marche ; Hyperthermie ; Œdème périphérique		Mort subite ; Œdème de la face ; Hypothermie
		Investigations		Perte de poids ; Prise de poids		Allongement de l'intervalle QT	
		<p>Des cas de thrombo-embolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (fréquence inconnue).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>					

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

HALDOL 1 mg, comprimé

B/40 (CIP : 34009304 714-3 2)

HALDOL 5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 320 825-0 6)

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 304 717-2 2)

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule

B/5 (CIP : 34009 304 718-9 0)

HALDOL DECANOAS 50 mg/ml, solution injectable

B/1 (CIP : 34009 326 993-2 2)

B/5 (CIP : 34009 326 351-0 8)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

DCI	Halopéridol
Code ATC (2012)	N05AD01 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>HALDOL 1 mg comprimé</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles <p><u>HALDOL 5 mg, comprimé</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - États psychotiques aigus et chroniques <p><u>HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes</u></p> <p><u>adulte :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - États psychotiques aigus et chroniques - Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques - Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles <p><u>adulte et enfant de plus de 3 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la

	<p>Tourette</p> <p><u>enfant :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques. <p>HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques- Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques <p>HALDOL DECANOAS, solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	HALDOL 1 mg, comprimé : 28/10/1968 HALDOL 5 mg, comprimé : 24/05/1976 HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes : 22/06/1960 HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule : 21/06/1960 HALDOL DECANOAS, 50 mg/ml, solution injectable : 01/03/1983
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AD Dérivés du butyrophénone N05AD01 Halopéridol
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16 mai 2006 (JO du 3 octobre 2007).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

HALDOL 1 mg, comprimé

- « Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. »

HALDOL 5 mg, comprimé

- « États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

« Adulte :

- États psychotiques aigus.
- États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques.
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

-

Adulte et enfant de plus de 3 ans :

- Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette.

Enfant :

- Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques. »

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule

- « Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques. »

HALDOL DECANOAS, solution injectable

- « Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Les conclusions du précédent avis de réinscription de la gamme HALDOL HALDOL DECANOAS du 17 janvier 2007 étaient les suivantes :

« En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par :

Haldol 1 mg, comprimé

reste modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Haldol 5 mg, comprimé

reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Haldol 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

reste important chez l'adulte dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

est important dans le traitement des vomissements antimitotiques postradiothérapeutiques.

Haldol 5 mg/ml, solution injectable en ampoule

reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

est important dans le traitement des vomissements antimitotiques postradiothérapeutiques.

Haldol Decanoas, solution injectable

reste important dans le traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Une méta-analyse Cochrane des études comparant l'efficacité et la tolérance de l'halopéridol à la chlorpromazine a été publiée en 2007¹. Quatorze études contrôlées randomisées en double aveugle ont été incluses dans cette revue. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces deux produits.

Le laboratoire n'a pas fourni de données cliniques concernant halopéridol dans les autres indications.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 17 janvier 2007, des risques associés à la classe des antipsychotiques ont été précisés dans la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des RCP de la gamme HALDOL :

- la nécessité d'une utilisation avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral,
- le risque de mortalité augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques,
- le risque thromboembolique veineux avec les antipsychotiques,
- le risque d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète rapportés chez des patients traités par des antipsychotiques. Les patients traités par HALDOL, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), il a été observé :

- 59 005 prescriptions de HALDOL 1 mg comprimé,
- 99 473 prescriptions de HALDOL 5 mg comprimé,
- 95 183 prescriptions de HALDOL solution buvable,
- 8 785 prescriptions de HALDOL solution injectable,
- 96 261 prescriptions de HALDOL DECANOAS.

¹ Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10).
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 5/10
Avis 1

05.4 Stratégie thérapeutique

5.4.1 Etats psychotiques aigus et chroniques (HALDOL 5 mg comprimé, HALDOL 2 mg/ml solution buvable) et traitement au long des états psychotiques chroniques (HALDOL DECANOAS)

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie^{2,3,4,5}. L'halopéridol sous forme orale reste une option thérapeutique dans la prise en charge des états psychotiques aigus et chroniques. L'halopéridol sous forme injectable LP reste une option thérapeutique dans le traitement au long cours des états psychotiques.

5.4.2 Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles (HALDOL 1 mg comprimé, HALDOL 2 mg/ml solution buvable)

Les antipsychotiques ne sont pas un traitement recommandé en première intention dans la prise en charge médicamenteuse en aigu des troubles anxieux de l'adulte compte-tenu de leurs effets indésirables, des données limitées concernant leur efficacité et des alternatives thérapeutiques disponibles (antidépresseurs ISRS et IRSN ou benzodiazépines)^{6,7}. Les antipsychotiques restent un traitement de recours en cas de trouble anxieux sévère dans le cadre d'une prise en charge psychiatrique spécialisée. L'halopéridol reste une option thérapeutique dans cette situation.

5.4.3 Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques chez l'adulte (HALDOL 2 mg/ml solution buvable, HALDOL 5 mg/ml solution injectable)

D'après les recommandations NCCN⁸, l'halopéridol sous forme orale reste une option thérapeutique dans deux situations au cours des chimiothérapies et radio-chimiothérapies :

- en prévention des vomissements au cours des chimiothérapies orales faiblement émétisantes ;
- en cas de vomissements non maîtrisés en association à la prophylaxie antiémétique.

Selon les recommandations de l'ESMO/MASCC⁹, les antipsychotiques conservent également une place dans le traitement des vomissements induits par la radiothérapie à faible potentiel émétisant.

5.4.4 Chorées (mouvements anormaux), syndrome de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans (HALDOL 2 mg/ml solution buvable)

L'halopéridol reste une option thérapeutique dans la prise en charge symptomatique des chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette^{10,11}.

² Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009

⁴ Falkai P et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.

⁵ Barnes TRF et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology *Journal of Psychopharmacology* 25(5) 567–620

⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder in adults. London: NICE; 2011.

⁷ Bandelow B et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248-312.

⁸ National comprehensive cancer network Clinical practice guidelines in oncology. *Antiemesis*. Version 1.2012.

⁹ Roila F. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v232–v243, 2010.

¹⁰ Roessner V et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2011) 20:173–196.

¹¹ Burgunder J-M et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's Disease. *PLoS Curr*. 2011 September 2.

5.4.5 Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques chez l'enfant (HALDOL 2 mg/ml solution buvable)

Divers troubles peuvent se manifester par des comportements agressifs et violents (le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles explosifs intermittents, le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur). Mais certains contextes environnementaux peuvent également générer de tels comportements sans lien avec un syndrome psychiatrique¹².

La prise en charge associe le plus souvent en première intention des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Un traitement pharmacologique intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques, aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs¹³. A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

5.4.6 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (HALDOL 5 mg/ml solution injectable)

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide².

L'halopéridol par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

¹² Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 2007.

¹³ D'Ambrogio T. et Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 60 (2012) 52-61

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 janvier 2007 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

1) Traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte

Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 5 mg comprimé et HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques chez l'adulte.

2) Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles

Les troubles anxieux sévères peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques (notamment les antidépresseurs).

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 1 mg comprimé et HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

3) Vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques chez l'adulte

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie sont invalidantes et entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antiémétiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 2 mg/ml solution buvable et HALDOL 5 mg/ml solution injectable reste important dans le traitement des vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques chez l'adulte.

4) Chorées (mouvements anormaux), syndrome de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans

Les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués les chorées et le syndrome de Gilles de la Tourette.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste important dans le traitement des chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.

5) Troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques chez l'enfant

Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retentissent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.

L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est moyen.

La prise en charge des troubles du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité est globale. Elle repose en première intention sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou sont entourage.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL 2 mg/ml solution buvable reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement de l'enfant.

La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

6) Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.

L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL solution injectable reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

7) Traitement au long cours des états psychotiques chroniques

Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.

L'halopéridol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par HALDOL DECANOAS reste important dans le traitement au long cours des états psychotiques chroniques.

06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 janvier 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 8 décembre 2005 (JO du 29 décembre 2005).

HALDOL 1 mg, comprimé
Boîte de 40 (CIP : 304 714-3)

HALDOL 5 mg, comprimé
Boîte de 30 (CIP : 320 825-0)

HALDOL 20 mg, comprimé
Boîte de 30 (CIP : 323 765-9)

HALDOL FAIBLE 0,5 mg/ml, solution buvable en gouttes
Flacon de 30 ml (CIP : 304 716-6)

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes
Flacon de 15 ml (CIP : 304 717-2)

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule
Boîte de 5 (CIP : 304 718-9)

HALDOL DECANOAS , 50 mg/ml, solution injectable
B/1 (CIP : 326 993-2)
B/5 (CIP : 326 351-0)

Laboratoires JANSSEN-CILAG SA

Halopéridol
Halopéridol décanoate
Code ATC : N05AD01

Liste I

Date de l'AMM :

HALDOL 1 mg, comprimé : 28/10/1968, rectificatif 15/03/2002
HALDOL 5 mg, comprimé : 24/05/1976, rectificatif 15/03/2002
HALDOL 20 mg, comprimé : 17/06/1980, rectificatif 20/03/2002
HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes : 22/06/1960, rectificatif 8/08/2005
HALDOL FAIBLE 0,5 mg/ml, solution buvable en gouttes : 04/08/1972, rectificatif 15/03/2002
HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule : 21/06/1960, rectificatif 15/03/2002
HALDOL DECANOAS , 50 mg/ml, solution injectable : 01/03/1983, rectificatif 15/03/2002
Dernier rectificatif sur toutes les présentations : 7/11/2006

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

HALDOL 1 mg, comprimé

-Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

HALDOL 5 mg, comprimé

HALDOL 20 mg, comprimé

-Etats psychotiques aigus.
-Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

HALDOL FAIBLE 0,5 mg/ml, solution buvable en gouttes

Chez l'adulte :

-Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans

-Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette.

Chez l'enfant :

-Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes

Chez l'adulte :

-Etats psychotiques aigus.

-Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

-Vomissements lors de traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques.

Chez l'enfant :

-Troubles graves du comportement (agitation, automutilation, stéréotypie) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule

-Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

-Vomissements lors de traitement antimétaboliques post-radiothérapeutiques.

HALDOL DECANOAS, solution injectable

-Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Posologie : cf. R.C.P.

L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé (RCP)

Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles : la durée du traitement est limitée à 4 semaines.

Données d'utilisation : Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2006), les spécialités HALDOL ont fait l'objet de 330 000 prescriptions et HALDOL DECANOAS de 77 000 prescriptions. Les spécialités HALDOL ont été principalement prescrites dans la schizophrénie et les troubles délirants (51,4%), les troubles de l'humeur (9,2%) et les

troubles névrotiques (8,3%), la maladie d'Alzheimer 5.5% et la démence (4.8%). La répartition des prescriptions d'HALDOL par spécialités a été la suivante : HALDOL 5 mg : 32.2% (106 000), HALDOL 2 mg/ml solution buvable : 26.1% (86 000), HALDOL Faible solution buvable : 23.9% (79 000), HALDOL 1 mg comprimé : 14.5% (48 000), HALDOL 5 mg/ml solution injectable : 3.3% (11 000). La posologie moyenne observée pour HALDOL 5 mg de 2.1 comprimés/j est conforme au RCP. (seuil de représentativité non atteint pour les autres présentations).

Réévaluation du Service Médical Rendu

Les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu :

- par HALDOL 1 mg comprimés reste modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- par HALDOL 5 mg comprimés et HALDOL 20 mg comprimés reste important dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- par HALDOL FAIBLE 0,5 mg/ml solution buvable en gouttes :
 - reste modéré dans le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles
 - est important dans les chorées et maladies des tics de Gilles de la Tourette.
 - est important chez l'enfant dans le traitement des troubles graves du comportement (agitation, automutilation, stéréotypie), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
- par HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes :
 - reste important chez l'adulte dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
 - est important dans le traitement des vomissements antimétaboliques post-radiothérapeutiques.
- par HALDOL 5 mg/ml, solution injectable :
 - reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
 - est important dans le traitement des vomissements antimétaboliques post-radiothérapeutiques.
- par HALDOL DECANOAS solution injectable reste important dans le traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement 65 % :

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en gouttes
HALDOL 5 mg, comprimé
HALDOL 20 mg, comprimé
HALDOL 5 mg/ml, solution injectable en ampoule
HALDOL DECANOAS , 50 mg/ml, solution injectable
HALDOL FAIBLE 0,5 mg/ml

Taux de remboursement 35 % :

HALDOL 1 mg, comprimé

REFERENCES

- 1 Joy CB, Adams CE, Lewis SM. Halopéridol versus placebo for schizophrenia. The Cochrane Database of Systemic Review 2001, Issue 2. Art. No: CD003082. DOI: 10.1002/14651858.CD003082
- 2 Waraich PS, Adams CE, Roque M, Hamill KM, Marti J. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library Issue 3, 2002.
- 3 Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. The Cochrane Database Systematic Review 2003, Issue 4. Art. N°: CD004410; DOI: 10.1002/14651858.CD004410
- 4 Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 2000, Issue 4. Oxford: Update software
- 5 Martin J-L R et al. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. European Psychiatry 2006; 21: 11 -20.
- 6 Schizophrenia- Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and second care- NICE 2002
- 7 Falkai P. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2005; 6 (4): 132 – 191 Part 2 : long term treatment of schizophrenia World J Biol Psychiatry 2006,7(1) : 132-191
- 8 Troubles des conduites, chez l'enfant et l'adolescent, expertise Inserm 2005,430 pages.
- 9 Jankovic J. Tourette syndrome. Encyclopédie Orphanet. October 2004;
- 10 Brice A. Maladie de Huntington. Encyclopédie Orphanet. Janvier 2002 ;
- 11 NCCN Clinical practice guidelines in oncology Antiemesis V .2 .2006