ANSM - Mis à jour le : 08/04/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HALDOL 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Halopéridol..... 5,0 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé de 5 mg contient 69,4 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé de couleur bleue, rond, biconvexe avec une gravure en croix sur une face et portant l'inscription « EP » sur l'autre face.

Les barres de cassure permettent seulement de faciliter la prise du comprimé, elles ne le divisent pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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.
- 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Il est recommandé d'initier le traitement à faible dose, celle-ci pouvant ensuite être ajustée en fonction de la réponse du patient. Les patients doivent toujours recevoir la dose minimale efficace (voir rubrique 5.2).

Les doses recommandées pour HALDOL comprimés sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : doses d'halopéridol recommandées chez les adultes âgés de 18 ans et plus

Traitement de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif

- 2 à 10 mg/jour par voie orale, en prise unique ou en 2 prises distinctes. Les patients connaissant un premier épisode schizophrénique répondent généralement à une dose de 2 à 4 mg/jour, tandis que chez les patients ayant présentés des épisodes schizophréniques multiples, des doses allant jusqu'à 10 mg/jour peuvent être nécessaires.

- La dose peut être ajustée tous les 1 à 7 jour(s).

- Chez la majorité des patients, les doses supérieures à 10 mg/jour n'ont pas montré une plus grande efficacité que les doses inférieures et peuvent être associées à une incidence accrue de symptômes extrapyramidaux. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas lorsque des doses supérieures à 10 mg/jour sont envisagées.

- La dose maximale est de 20 mg/jour car, au-delà, les risques en termes de sécurité sont supérieurs aux bénéfices cliniques apportés par le traitement.

Traitement aigu du délire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques

- 1 à 10 mg/jour par voie orale, en prise unique ou en 2 à 3 prises distinctes.

- Le traitement doit être initié à la plus faible dose possible, et la dose doit être ajustée par paliers toutes les 2 à 4 heures si l'agitation persiste, jusqu'à un maximum de 10 mg/jour.

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés au trouble bipolaire de type I

- 2 à 10 mg/jour par voie orale, en prise unique ou en 2 prises distinctes.

- La dose peut être ajustée tous les 1 à 3 jour(s).

- Chez la majorité des patients, les doses supérieures à 10 mg/jour n'ont pas montré une plus grande efficacité que les doses inférieures et peuvent être associées à une incidence accrue de symptômes extrapyramidaux. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas lorsque des doses supérieures à 10 mg/jour sont envisagées.

- La dose maximale est de 15 mg/jour car, au-delà, les risques en termes de sécurité sont supérieurs aux bénéfices cliniques apportés par le traitement.

- La pertinence de la poursuite du traitement par HALDOL doit être évaluée rapidement après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'agitation psychomotrice aiguë associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I

- 5 à 10 mg par voie orale, à renouveler au bout de 12 heures si nécessaire, sans dépasser un maximum de 20 mg/jour.

- La pertinence de la poursuite du traitement par HALDOL doit être évaluée rapidement après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

- Si le patient recevait précédemment de l'halopéridol en injection intramusculaire, le traitement oral par HALDOL doit être initié en appliquant un rapport de conversion de dose initiale de 1/1, et suivi d'un ajustement de la dose en fonction de la réponse clinique.

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

- 0,5 à 5 mg/jour par voie orale, en prise unique ou en 2 prises distinctes.

- La dose peut être ajustée tous les 1 à 3 jour(s).

- La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée dans un délai maximal de 6 semaines.

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

- 0,5 à 5 mg/jour par voie orale, en prise unique ou en 2 prises distinctes.

- La dose peut être ajustée tous les 1 à 7 jour(s).

- La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée tous les 6 à 12 mois.

Traitement des mouvements choréiques légers à modérés de la maladie de Huntington en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements

- 2 à 10 mg/jour par voie orale, en prise unique ou en 2 prises distinctes.

- La dose peut être ajustée tous les 1 à 3 jour(s).

HALDOL 2 mg/mL, solution buvable doit être utilisé pour l'administration de doses uniques inférieures à 1 mg que les comprimés d'HALDOL ne permettent pas d'obtenir.

Sevrage thérapeutique

Un arrêt progressif de l'halopéridol est conseillé (voir rubrique 4.4).

Oubli de dose

En cas d'oubli, il est recommandé que les patients prennent la dose suivante à l'heure habituelle et qu'ils ne prennent pas de dose double.

Populations particulières

Personnes âgées

Les études cliniques évaluant l'halopéridol par voie orale dans le traitement des tics, notamment du syndrome de Gilles de la Tourette, n'incluaient pas de patients âgés de 65 ans et plus.

Chez les patients âgés, il est recommandé d'instaurer le traitement en utilisant les doses d'halopéridol suivantes :

- 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 : 0,5 mg/jour.

- Pour toutes les autres indications : la moitié de la plus faible dose utilisée chez l'adulte.

La dose d'halopéridol peut être ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement. Une augmentation prudente et progressive de la dose est recommandée chez les patients âgés.

Chez les patients âgés, la dose maximale est de 5 mg/jour.

Des doses supérieures à 5 mg/jour ne doivent être envisagées que chez les patients qui ont préalablement toléré des doses supérieures et après réévaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé, néanmoins il est conseillé de procéder avec prudence lors de l'utilisation du traitement chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, en cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'utiliser une dose initiale plus faible et d'ajuster ensuite la dose par paliers plus petits et plus espacés que chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. L'halopéridol étant très largement métabolisé dans le foie, il est recommandé de réduire la dose initiale de moitié et d'ajuster la dose par paliers plus petits et plus espacés que chez les patients ne présentant pas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Les doses recommandées pour HALDOL comprimés sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : doses d'halopéridol recommandées chez les 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

- La dose recommandée est de 0,5 à 3 mg/jour par voie orale à répartir de préférence en plusieurs prises (2 à 3 prises par jour).

- Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque au cas par cas lorsqu'une dose supérieure à 3 mg/jour est envisagée.

- La dose maximale recommandée est de 5 mg/jour.

- La durée du traitement doit être évaluée au cas par cas.

Traitement 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

- La dose recommandée est de 0,5 à 3 mg/jour chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et de 0,5 à 5 mg/jour chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, par voie orale à répartir de préférence en plusieurs prises (2 à 3 prises par jour).

- La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée au bout de 6 semaines.

Traitement 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

- La dose recommandée est de 0,5 à 3 mg/jour chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans, par voie orale à répartir de préférence en plusieurs prises (2 à 3 prises par jour).

- La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée tous les 6 à 12 mois.

La sécurité et l'efficacité d'HALDOL comprimés n'ont pas été établies chez les enfants dont l'âge est inférieur à celui défini dans les indications. Aucune donnée n'est disponible concernant les enfants âgés de moins de 3 ans.

Mode d'administration

HALDOL comprimés doit être administré par voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- État comateux.

- Dépression du système nerveux central (SNC).
- Maladie de Parkinson.
- Démence à corps de Lewy.
- Paralysie supranucléaire progressive.
- Allongement connu de l'intervalle QTc ou syndrome du QT long congénital.
- Infarctus du myocarde aigu récent.
- Insuffisance cardiaque non compensée.
- Antécédents d'arythmies ventriculaires ou de torsades de pointes.
- Hypokaliémie non corrigée.
- Traitement concomitant par des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence

De rares cas de mort subite ont été signalés chez des patients atteints de troubles psychiatriques traités par des antipsychotiques, notamment par l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Les patients âgés atteints de psychose liée à une démence et traités par des antipsychotiques sont exposés à un risque accru de mortalité. L'analyse de 17 études contrôlées contre placebo (d'une durée modale de 10 semaines), portant essentiellement sur des patients traités par des antipsychotiques atypiques, a révélé un risque de mortalité compris, chez les patients traités, entre 1,6 et 1,7 fois le risque correspondant chez les patients sous placebo. Sur la durée d'une étude contrôlée typique de 10 semaines, le taux de mortalité a été d'environ 4,5 % chez les patients traités par des antipsychotiques, contre 2,6 % environ dans le groupe placebo. Bien que les causes de mortalité aient été diverses, la plupart des décès sont apparus être d'origine cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, mort subite, par exemple) ou infectieuse (pneumonie, par exemple). Les études observationnelles semblent indiquer que le traitement par l'halopéridol chez les patients âgés est également associé à une mortalité accrue. Cette association pourrait être plus importante avec l'halopéridol qu'avec les antipsychotiques atypiques ; elle est plus marquée pendant les 30 premiers jours suivant le début du traitement et persiste pendant au moins 6 mois. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure cette association est imputable au médicament ou plutôt liée aux conditions du patient.

Effets cardiovasculaires

Outre les cas de mort subite, des allongements de l'intervalle QTc et/ou des arythmies ventriculaires ont été signalés avec l'halopéridol (voir rubriques 4.3 et 4.8). Le risque de survenue de ces événements semble être plus élevé à forte dose, à forte concentration plasmatique, chez les patients prédisposés ou en cas d'administration par voie parentérale, en particulier intraveineuse.

La prudence est conseillée chez les patients présentant une bradycardie, une maladie cardiaque, des antécédents familiaux d'allongement du QTc ou des antécédents de consommation importante d'alcool. La prudence est également requise chez les patients susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques élevées (voir rubrique 4.4, Métaboliseurs lents du CYP2D6).

Il est recommandé de réaliser un ECG à l'initiation traitement. La nécessité d'effectuer des ECG de contrôle pendant le traitement pour surveiller l'allongement de l'intervalle QTc et les arythmies ventriculaires doit être évaluée chez tous les patients. En cas d'allongement du QTc en cours de traitement, il est recommandé de réduire la dose, mais la prise d'halopéridol doit être interrompue si le QTc dépasse 500 ms.

Les déséquilibres électrolytiques tels que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmies ventriculaires et doivent donc être corrigés avant de commencer le traitement par l'halopéridol. Par conséquent, un bilan initial des électrolytes suivi de contrôles réguliers est recommandé.

Des cas de tachycardie et d'hypotension (notamment d'hypotension orthostatique) ont également été signalés (voir rubrique 4.8). La prudence est recommandée lors de l'administration d'halopéridol chez des patients enclins à l'hypotension ou à l'hypotension orthostatique.

Événements vasculaires cérébraux

Lors des études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de démence, une augmentation d'un facteur 3 environ du risque d'événements vasculaires cérébraux indésirables a été observée avec certains antipsychotiques atypiques. Les études observationnelles qui ont comparé le taux d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) chez les patients âgés exposés à des antipsychotiques, tous types confondus, au taux d'AVC chez ceux non exposés à des médicaments de ce type ont constaté que le taux d'AVC était plus élevé parmi les patients exposés. Cette majoration pourrait être plus importante avec l'ensemble des butyrophénones, y compris l'halopéridol. Le mécanisme à l'origine de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue chez les autres populations de patients. HALDOL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'AVC.

Syndrome malin des neuroleptiques

L'halopéridol a été associé à des cas de syndrome malin des neuroleptiques, une réaction idiosyncrasique rare caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles de la conscience et une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase.

L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être immédiatement interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place, ainsi qu'une surveillance rapprochée.

Dyskinésie tardive

Une dyskinésie tardive peut apparaître chez certains patients traités au long cours ou après l'arrêt du médicament. Le syndrome est principalement caractérisé par des mouvements répétitifs involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Les manifestations peuvent être permanentes chez certains patients. Le syndrome peut être occulté par la réinstauration du traitement, l'augmentation de la dose ou le passage à un antipsychotique différent. Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les

antipsychotiques, y compris d'HALDOL, doit être envisagé.

Symptômes extrapyramidaux

Des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir (par exemple, tremblement, rigidité, hypersalivation, bradykinésie, akathisie, dystonie aiguë). L'utilisation d'halopéridol a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une sensation subjective d'agitation désagréable ou éprouvante et un besoin de bouger, souvent accompagnés d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Cet effet survient le plus souvent pendant les premières semaines du traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la dose peut être délétère.

Une dystonie aiguë peut survenir pendant les premiers jours du traitement par HALDOL, mais son apparition a également été signalée plus tardivement et à la suite d'augmentations de la dose. Les symptômes dystoniques peuvent comprendre le torticolis, les grimaces faciales, le trismus, la protrusion linguale et les mouvements oculaires anormaux, notamment la crise oculogyre (liste non exhaustive). Le risque de survenue de ces réactions est plus important chez les patients de sexe masculin et les plus jeunes. En cas de dystonie aiguë, il peut être nécessaire d'arrêter la prise du médicament.

Si nécessaire, il est possible de prescrire des médicaments antiparkinsoniens de type anticholinergique pour corriger les symptômes extrapyramidaux, mais il est recommandé de ne pas les prescrire de façon systématique à titre préventif. Lorsqu'un traitement concomitant par un antiparkinsonien est requis, il peut être nécessaire de le poursuivre après l'arrêt d'HALDOL, s'il est excrété plus rapidement que l'halopéridol, afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation de symptômes extrapyramidaux. Le risque d'augmentation de la pression intra-oculaire doit être pris en compte lorsque des médicaments anticholinergiques, y compris des médicaments antiparkinsoniens, sont administrés en concomitance avec HALDOL.

Crises épileptiques/convulsions

La survenue de crises épileptiques déclenchées par l'halopéridol a été signalée. La prudence est requise chez les patients atteints d'épilepsie ou présentant des prédispositions aux crises épileptiques (sevrage alcoolique et lésions cérébrales, par exemple).

Sécurité hépatobiliaire

L'halopéridol étant métabolisé par le foie, il est conseillé d'ajuster la dose et de procéder avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2). Des cas isolés d'anomalies de la fonction hépatique ou d'hépatite, le plus souvent cholestatique, ont été signalés (voir rubrique 4.8).

Sécurité endocrinienne

La thyroxine peut favoriser l'apparition d'effets toxiques de l'halopéridol. Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, le traitement antipsychotique ne devra être utilisé qu'avec précaution et devra toujours être accompagné d'un traitement visant à rétablir l'euthyroïdie.

Les effets hormonaux des antipsychotiques comprennent l'hyperprolactinémie, laquelle peut entraîner une galactorrhée, une gynécomastie et une oligoménorrhée ou une aménorrhée (voir rubrique 4.8). Les études de cultures tissulaires semblent indiquer que le développement des cellules au sein des tumeurs mammaires humaines pourrait être stimulé par la prolactine. Bien qu'aucune association claire n'ait été démontrée entre l'administration d'antipsychotiques et les tumeurs mammaires humaines lors des études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée en présence d'antécédents médicaux pertinents. HALDOL doit être utilisé avec

précaution chez les patients présentant une hyperprolactinémie préexistante ou de possibles tumeurs prolactino?dépendantes (voir rubrique 5.3).

Des cas d'hypoglycémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ont été signalés avec l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été signalés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque éventuels de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par HALDOL et des mesures préventives doivent être prises.

Réponse au traitement et sevrage

Dans le cadre de la schizophrénie, la réponse au traitement antipsychotique peut être différée.

Si les antipsychotiques sont arrêtés, la réapparition des symptômes liés à la pathologie sous-jacente peut ne pas être perceptible pendant plusieurs semaines ou mois.

Dans de très rares cas, des symptômes de sevrage aigus (incluant des nausées, des vomissements et des insomnies) ont été signalés après l'arrêt brutal d'antipsychotiques à haute dose. Un arrêt progressif est conseillé par mesure de précaution.

Patients atteints de dépression

Il est recommandé de ne pas utiliser HALDOL seul lorsque la dépression est l'affection prédominante chez un patient. Le médicament peut être associé à des antidépresseurs pour traiter les patients chez lesquels coexistent une dépression et une psychose (voir rubrique 4.5).

Passage d'une phase maniaque à une phase dépressive

Lors du traitement des épisodes maniaques chez les patients atteints de troubles bipolaires, il existe un risque de passage de la phase maniaque à une phase dépressive. Il est important de surveiller ce passage à un épisode dépressif et les risques associés, tels qu'un comportement suicidaire, afin de pouvoir intervenir le cas échéant.

Métaboliseurs lents du CYP2D6

HALDOL doit être utilisé avec précaution chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du cytochrome P450 (CYP) 2D6 et recevant en parallèle un inhibiteur du CYP3A4.

Population pédiatrique

Les données de sécurité disponibles concernant la population pédiatrique indiquent un risque de survenue de symptômes extrapyramidaux, notamment une dyskinésie tardive, et d'une sédation. Les données de sécurité disponibles concernant l'usage à long terme sont limitées.

Excipients d'HALDOL

HALDOL 5 mg, comprimé contient du lactose monohydraté. Les patients présentant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose ou du galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

HALDOL 5 mg, comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 4 comprimés (correspondant à la dose maximum journalière de HALDOL 5 mg, comprimé), c.-à-d. qu'il est

essentiellement « sans sodium ».

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Effets cardiovasculaires

L'utilisation d'HALDOL est contre-indiquée en association avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3), par exemple :

- les anti-arythmiques de classe IA (p. ex., disopyramide, quinidine).
- les anti-arythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol).
- certains antidépresseurs (p. ex., citalopram, escitalopram).
- certains antibiotiques (p. ex., azithromycine, clarithromycine, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, télithromycine).
- d'autres antipsychotiques (p. ex., dérivés de la phénothiazine, sertindole, pimozide, ziprasidone).
- certains antifongiques (p. ex., pentamidine).
- certains antipaludéens (p. ex., halofantrine).
- certains traitements gastro-intestinaux (p. ex., dolasétron).
- certains médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex., torémifène, vandétanib).
- certains autres médicaments (p. ex., bépridil, méthadone).

Cette liste n'est pas exhaustive.

La prudence est conseillée lorsque HALDOL est utilisé en association avec des médicaments connus pour provoquer un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.4).

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de l'halopéridol

L'halopéridol est métabolisé par plusieurs voies (voir rubrique 5.2). Les principales voies sont la glucurono-conjugaison et la réduction cétonique. Le système enzymatique du cytochrome P450 est également impliqué, en particulier le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, le CYP2D6. L'inhibition de ces voies de métabolisation par un autre médicament ou la réduction de l'activité enzymatique du CYP2D6 peuvent conduire à une augmentation des concentrations de l'halopéridol. Les effets de l'inhibition du CYP3A4 et de la réduction de l'activité enzymatique du CYP2D6 peuvent être cumulatifs (voir rubrique 5.2). D'après les informations limitées et parfois contradictoires qui sont disponibles, l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de l'halopéridol, lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 et/ou du CYP2D6, peut être comprise entre 20 % et 40 % bien que, dans certains cas, des

augmentations allant jusqu'à 100 % aient été rapportées. Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'halopéridol (d'après l'expérience clinique ou le mécanisme d'interaction médicamenteuse) comprennent, par exemple :

- les inhibiteurs du CYP3A4 : alprazolam, fluvoxamine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, posaconazole, saquinavir, vérapamil, voriconazole.
- les inhibiteurs du CYP2D6 : bupropion, chlorpromazine, duloxétine, paroxétine, prométhazine, sertraline, venlafaxine.
- les inhibiteurs combinés du CYP3A4 et du CYP2D6 : fluoxétine, ritonavir.
- des médicaments dont le mécanisme est incertain : buspirone.

Cette liste n'est pas exhaustive.

L'augmentation des concentrations plasmatiques de l'halopéridol peut entraîner une majoration du risque d'effets indésirables, notamment d'allongement du QTc (voir rubrique 4.4). Des allongements du QTc ont été observés lorsque l'halopéridol a été administré avec une association des inhibiteurs métaboliques que sont le kétoconazole (400 mg/jour) et la paroxétine (20 mg/jour).

Chez les patients prenant de l'halopéridol en concomitance avec des médicaments de ce type, il est recommandé de surveiller les signes ou symptômes d'une majoration ou d'une prolongation des effets pharmacologiques de l'halopéridol et de réduire la dose d'HALDOL si nécessaire.

Médicaments pouvant réduire les concentrations plasmatiques de l'halopéridol

L'administration concomitante d'halopéridol et d'inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 peut entraîner une diminution progressive des concentrations plasmatiques de l'halopéridol au point d'en réduire potentiellement l'efficacité, par exemple :

- Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Cette liste n'est pas exhaustive.

Une induction enzymatique peut être observée au bout de quelques jours de traitement. L'induction enzymatique atteint généralement son niveau maximal en l'espace de 2 semaines environ et peut ensuite persister pendant une durée similaire après l'arrêt du traitement par le médicament. En cas de traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4, il est recommandé de maintenir les patients sous surveillance et d'augmenter la dose d'HALDOL si nécessaire. Après l'arrêt de l'inducteur du CYP3A4, la concentration de l'halopéridol peut augmenter progressivement et il peut donc être nécessaire de réduire la dose d'HALDOL.

Le valproate de sodium est connu pour inhiber la glucurono-conjugaison mais n'altère pas les concentrations plasmatiques de l'halopéridol.

Effets de l'halopéridol sur les autres médicaments

L'halopéridol peut amplifier la dépression du SNC induite par l'alcool ou par les médicaments dépresseurs du SNC, notamment les hypnotiques, les sédatifs ou les analgésiques puissants. Une majoration de l'effet sur le SNC a également été rapportée en association avec la méthyldopa.

L’halopéridol peut antagoniser l’action de l’adrénaline et des autres médicaments sympathomimétiques (stimulants tels que les amphétamines, par exemple) et inverser les effets hypotenseurs des antagonistes adrénergiques tels que la guanéthidine.

L’halopéridol peut antagoniser les effets de la lévodopa et des autres agonistes de la dopamine.

L’halopéridol est un inhibiteur du CYP2D6. L’halopéridol inhibe le métabolisme des antidépresseurs tricycliques (imipramine, désipramine, par exemple), ce qui conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Autres formes d’interactions

Dans de rares cas, les symptômes suivants ont été signalés lors de l’utilisation concomitante de lithium et d’halopéridol : encéphalopathie, symptômes extrapyramidaux, dyskinésie tardive, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome cérébelleux aigu et coma. La plupart de ces symptômes ont été réversibles. Il n’a pas été clairement établi s’il s’agit là d’une entité clinique distincte.

En cas de traitement concomitant par le lithium et par HALDOL, il est néanmoins conseillé d’arrêter immédiatement le traitement si des symptômes de ce type apparaissent.

Un antagonisme des effets de la phénindione, un anticoagulant, a été rapporté.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre limité de données chez la femme enceinte (plus de 400 grossesses) n’a mis en évidence aucun effet de malformation, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l’halopéridol. Cependant, des cas isolés d’anomalies congénitales ont été signalés après une exposition fœtale à l’halopéridol, le plus souvent en association avec d’autres médicaments. Les études effectuées chez l’animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d’éviter l’utilisation d’HALDOL pendant la grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris l’halopéridol) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent un risque de réactions indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, dont la sévérité et la durée peuvent varier, après l’accouchement. Des cas d’agitation, d’hypertonie, d’hypotonie, de tremblement, de somnolences, de détresse respiratoire et de troubles alimentaires ont été signalés. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les nouveau-nés.

Allaitement

L’halopéridol est excrété dans le lait maternel. De faibles quantités d’halopéridol ont été détectées dans le plasma et l’urine de nouveau-nés allaités par des mères traitées par l’halopéridol. Il n’existe pas de données suffisantes concernant les effets de l’halopéridol chez les nouveau-nés allaités. Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre le traitement avec HALDOL en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L’halopéridol augmente le taux de prolactine. L’hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, entraînant une réduction de la sécrétion de gonadotrophine par l’hypophyse. Ceci peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogenèse gonadique chez les

femmes comme chez les hommes (voir rubrique 4.4).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

HALDOL a une influence modérée sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Un certain niveau de sédation ou de perte de vigilance est possible, en particulier à forte dose et en début de traitement, et cet effet peut être potentialisé par l’alcool. Il est recommandé de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines pendant le traitement, jusqu’à ce que leur sensibilité au médicament soit connue.

4.8. Effets indésirables

La sécurité de l’halopéridol a été évaluée chez 284 patients traités par l’halopéridol dans le cadre de 3 études cliniques contrôlées contre placebo et chez 1 295 patients traités par l’halopéridol dans le cadre de 16 études cliniques en double aveugle contrôlées contre comparateur actif.

D’après les données de sécurité compilées issues de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été : syndrome extrapyramidal (34 %), insomnies (19 %), agitation (15 %), hyperkinésie (13 %), céphalées (12 %), trouble psychotique (9 %), dépression (8 %), prise de poids (8 %), tremblement (8 %), hypertonie (7 %), hypotension orthostatique (7 %), dystonie (6 %) et somnolences (5 %).

Par ailleurs, la sécurité du décanoate d’halopéridol a été évaluée chez 410 patients dans le cadre de 3 études comparatives (1 comparant le décanoate d’halopéridol à la fluphénazine et 2 comparant la formulation sous forme de décanoate à l’halopéridol oral), de 9 études en ouvert et d’une étude dose-réponse.

Le tableau 3 présente les effets indésirables qui ont été :

- signalés au cours des études cliniques avec l’halopéridol ;
- signalés au cours des études cliniques avec le décanoate d’halopéridol en lien avec la fraction active ;
- identifiés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation avec l’halopéridol et le décanoate d’halopéridol.

La fréquence des effets indésirables repose sur (ou estimée d’après) les essais cliniques ou les études épidémiologiques concernant l’halopéridol et classée suivant la convention ci-dessous :

Très fréquent : ? 1/10

Fréquent : ? 1/100, 1/10

Peu fréquent : ? 1/1 000, 1/100

Rare : ? 1/10 000, 1/1 000

Très rare : 1/10 000

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d’organes et par ordre décroissant de gravité au sein de chaque catégorie de fréquence.

Tableau 3 : effets indésirables

Classe de système d’organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée

Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie		Pancytopénie Agranulocytose Thrombopénie Neutropénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité		Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes				Hyperprolactinémie	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Agitation Insomnies	Trouble psychotique Dépression	État de confusion Perte de la libido Diminution de la libido Nervosité		
Affections du système nerveux	Syndrome extrapyramidal Hyperkinésie Céphalées	Dyskinésie tardive Akathisie Bradykinésie Dyskinésie Dystonie Hypokinésie Hypertonie Sensations vertigineuses Somnolences Tremblement	Convulsion Parkinsonisme Sédation Contractions musculaires involontaires	Syndrome malin des neuroleptiques Dysfonction motrice Nystagmus	Akinésie Signe de la roue dentée Faciès figé
Affections oculaires		Crise oculogyre Troubles de la vision	Vision floue		
Affections cardiaques			Tachycardie		Fibrillation ventriculaire Torsades de pointes Tachycardie ventriculaire Extrasystoles
Affections vasculaires		Hypotension Hypotension orthostatique			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Bronchospasme	Œdème laryngé Laryngospasme
Affections gastro-intestinales		Vomissements Nausées Constipation Sécheresse buccale Hypersécrétion salivaire			

Affections hépatobiliaires	Anomalies du bilan hépatique	Hépatite Ictère		Insuffisance hépatique aiguë Cholestase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Réaction de photosensibilité Urticaire Prurit Hyperhidrose		Angio-œdème Dermatite exfoliative Vascularite leucocytoclasique
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Torticolis Rigidité musculaire Spasmes musculaires Raideur musculo-squelettique	Trismus Fasciculations	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire			
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				Syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	Aménorrhée Galactorrhée Dysménorrhée Douleur mammaire Gêne mammaire	Ménorragie Troubles menstruels Dysfonction sexuelle	Priapisme Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Hyperthermie Œdème Troubles de la démarche		Mort subite Œdème de la face Hypothermie
Investigations	Prise de poids Perte de poids		Allongement du QT à l'électro-cardiogramme	

Des allongements de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), des torsades de pointes et des morts subites ont été signalés avec l'halopéridol.

Effets de classe des antipsychotiques

Des arrêts cardiaques ont été signalés avec les antipsychotiques.

Des cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été signalés avec les antipsychotiques. La fréquence de ces événements n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 : https://signalement.social-

sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Le surdosage de l'halopéridol se manifeste par une exagération des effets pharmacologiques et indésirables connus du médicament. Les symptômes prédominants sont des réactions extrapyramidales sévères, une hypotension et une sédation. Les réactions extrapyramidales se présentent sous la forme d'une rigidité musculaire et d'un tremblement généralisé ou localisé. Il est également possible qu'une hypertension survienne au lieu d'une hypotension.

Dans les cas extrêmes, le patient paraîtra comateux, avec une dépression respiratoire et une hypotension suffisamment sévères pour entraîner un état comparable à l'état de choc. Le risque d'arythmies ventriculaires, potentiellement associées à un allongement du QTc, doit être envisagé.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement sera symptomatique. L'efficacité du charbon actif n'a pas été établie. La dialyse ne permettant d'éliminer que de très faibles quantités d'halopéridol, son utilisation n'est pas recommandée pour le traitement du surdosage (voir rubrique 5.2).

Si le patient est comateux, ses voies aériennes doivent être maintenues dégagées au moyen d'une canule oropharyngée ou d'une sonde endotrachéale. Une ventilation artificielle peut être nécessaire en cas de dépression respiratoire.

Il est recommandé de surveiller l'ECG et les signes vitaux et de poursuivre la surveillance jusqu'à ce que l'ECG soit normal. Il est également recommandé de traiter les arythmies sévères en prenant les mesures anti?arythmiques appropriées.

L'hypotension et le collapsus cardiovasculaire peuvent être contrebalancés au moyen d'un remplissage vasculaire, de plasma ou d'albumine concentrée et d'agents vasopresseurs tels que la dopamine ou la noradrénaline. L'adrénaline ne doit pas être utilisée car elle pourrait provoquer une hypotension profonde en présence d'halopéridol.

En cas de réaction extrapyramidale sévère, il est recommandé d'administrer un médicament anti-parkinsonien par voie parentérale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques ; antipsychotiques ; dérivés de la butyrophénone, code ATC : N05AD01.

Mécanisme d'action

L'halopéridol est un antipsychotique de la famille des butyrophénones. Il s'agit d'un puissant antagoniste central des récepteurs dopaminergiques de type 2 qui, aux doses recommandées, exerce une faible activité alpha?1 anti-adrénergique et n'a aucune activité anti-histaminergique ou anticholinergique.

Effets pharmacodynamiques

L’halopéridol inhibe les idées délirantes et les hallucinations en conséquence directe du blocage de la signalisation dopaminergique au sein de la voie mésolimbique. L’effet de blocage central de la dopamine exerce une activité sur les noyaux gris centraux (faisceaux nigro-striés). L’halopéridol provoque une sédation psychomotrice efficace, ce qui explique son effet positif sur la manie et les autres syndromes d’agitation.

L’action sur les noyaux gris centraux est probablement à l’origine des effets indésirables moteurs extrapyramidaux (dystonie, akathisie et parkinsonisme).

Les effets anti?dopaminergiques de l’halopéridol sur les cellules lactotropes de l’anté-hypophyse expliquent l’hyperprolactinémie due à l’inhibition tonique de la sécrétion de prolactine médiée par la dopamine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité moyenne de l’halopéridol administré sous forme de comprimé ou de solution buvable est de 60 % à 70 %. Les concentrations plasmatiques maximales de l’halopéridol sont généralement atteintes 2 à 6 heures après une prise orale. Une forte variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques a été constatée. L’état d’équilibre est atteint en l’espace d’une semaine après l’instauration du traitement.

Distribution

Le taux de liaison moyen de l’halopéridol avec les protéines plasmatiques est d’environ 88 % à 92 % chez l’adulte. Le taux de liaison avec les protéines plasmatiques est soumis à une forte variabilité interindividuelle. L’halopéridol est rapidement distribué dans les divers tissus et organes, comme indiqué par son large volume de distribution (moyennes de 8 à 21 L/kg après administration intraveineuse). L’halopéridol traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Il traverse également la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation

L’halopéridol est très largement métabolisé dans le foie. Les principales voies métaboliques de l’halopéridol chez l’être humain comprennent la glucurono-conjugaison, la réduction cétonique, la N?désalkylation oxydative et la formation de métabolites pyridinium. Les métabolites de l’halopéridol ne sont pas considérés comme contribuant de façon significative à son activité ; cependant, la voie de réduction représente environ 23 % de la biotransformation et une rétroconversion du métabolite réduit de l’halopéridol en halopéridol ne peut être totalement exclue. Les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 du cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme de l’halopéridol. L’inhibition ou l’induction du CYP3A4, ou l’inhibition du CYP2D6, peuvent altérer le métabolisme de l’halopéridol. La réduction de l’activité enzymatique du CYP2D6 peut entraîner une augmentation des concentrations de l’halopéridol.

Élimination

La demi?vie d’élimination finale de l’halopéridol est en moyenne de 24 heures (intervalle de valeurs moyennes : 15 à 37 heures) après administration orale. La clairance apparente de l’halopéridol après administration extravasculaire est comprise entre 0,9 et 1,5 L/h/kg et elle est réduite chez les métaboliseurs lents du CYP2D6. La réduction de l’activité enzymatique du CYP2D6 peut entraîner une augmentation des concentrations de l’halopéridol. La variabilité interindividuelle (coefficient de variation, %) de la clairance de l’halopéridol a été estimée à 44 % lors d’une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de schizophrénie.

Après administration intraveineuse de l'halopéridol, 21 % de la dose ont été éliminés dans les selles et 33 % dans les urines. Moins de 3 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

Il existe une relation linéaire entre la dose d'halopéridol et les concentrations plasmatiques chez l'adulte.

Populations particulières

Personnes âgées

Les concentrations plasmatiques de l'halopéridol ont été plus élevées chez les patients âgés que chez les adultes plus jeunes après administration de la même dose. Les résultats issus d'études cliniques de taille limitée semblent indiquer une clairance plus faible et une demi?vie d'élimination plus longue de l'halopéridol chez les patients âgés. Les résultats se situent dans les limites de la variabilité observée au niveau de la pharmacocinétique de l'halopéridol. Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. Un tiers environ de la dose d'halopéridol est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 3 % de l'halopéridol administré sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Les métabolites de l'halopéridol ne sont pas considérés comme contribuant de façon significative à son activité, bien qu'une rétroconversion en halopéridol ne puisse être exclue dans le cas du métabolite réduit de l'halopéridol. Même si l'altération de la fonction rénale ne semble pas devoir affecter l'élimination de l'halopéridol de façon cliniquement significative, il est conseillé de procéder avec prudence en présence d'une insuffisance rénale, en particulier en cas d'insuffisance sévère, en raison de la longue demi?vie de l'halopéridol et de son métabolite réduit, ainsi que de l'éventualité d'une accumulation (voir rubrique 4.2).

Étant donnés le volume de distribution important de l'halopéridol et son fort taux de liaison avec les protéines plasmatiques, la dialyse ne permet de l'éliminer qu'en très faible quantité.

Insuffisance hépatique

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. Cependant, l'insuffisance hépatique peut avoir des effets significatifs sur la pharmacocinétique de l'halopéridol dans la mesure où le médicament est très largement métabolisé dans le foie. Par conséquent, il est conseillé d'ajuster la dose et de procéder avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Des données limitées concernant les concentrations plasmatiques ont été obtenues lors des études pédiatriques réalisées chez 78 patients présentant diverses pathologies (schizophrénie, trouble psychotique, syndrome de Tourette, autisme) traités par des doses orales d'halopéridol allant jusqu'à un maximum de 30 mg/jour. Ces études ont été menées principalement chez des enfants et des adolescents âgés de 2 à 17 ans. Les concentrations plasmatiques mesurées à divers moments et après diverses durées de traitement ont été soit indétectables soit comprises dans un intervalle allant jusqu'à un maximum de 44,3 ng/mL. Comme chez l'adulte, une forte

variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques a été constatée. La demi?vie a eu tendance à être plus courte chez l'enfant que chez l'adulte.

Lors de 2 études menées chez des enfants traités par l'halopéridol pour des tics et des syndromes de Gilles de la Tourette, une réponse positive a été associée aux concentrations plasmatiques de 1 à 4 ng/mL.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Concentrations thérapeutiques

D'après les données publiées à la suite de multiples études cliniques, une réponse thérapeutique est obtenue chez la plupart des patients atteints de schizophrénie aiguë ou chronique à des concentrations plasmatiques de 1 à 10 ng/mL. Des concentrations plus élevées peuvent être nécessaires chez une partie des patients en raison de la forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle de l'halopéridol.

Chez les patients connaissant un premier épisode de schizophrénie, une réponse au traitement peut être obtenue à des concentrations de seulement 0,6 à 3,2 ng/mL, comme estimé d'après la mesure du taux d'occupation des récepteurs D_2 et en partant de l'hypothèse qu'un taux d'occupation des récepteurs D_2 de 60 % à 80 % est le plus adapté pour obtenir une réponse au traitement et limiter les symptômes extrapyramidaux. En moyenne, ces concentrations devraient pouvoir être atteintes avec des doses de 1 à 4 mg par jour.

En raison de la forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de l'halopéridol et de la relation concentration?effet, il est recommandé d'ajuster la dose d'halopéridol au cas par cas selon la réponse au traitement chez le patient et en tenant compte des données indiquant une latence de 5 jours avant obtention de la moitié de la réponse maximale au traitement. Une mesure des concentrations plasmatiques de l'halopéridol peut être envisagée dans certains cas.

Effets cardiovasculaires

Le risque d'allongement du QTc augmente avec la dose et les concentrations plasmatiques de l'halopéridol.

Symptômes extrapyramidaux

Des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir dans l'intervalle thérapeutique, mais leur fréquence est généralement plus élevée aux doses conduisant à des concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les rongeurs, l'administration d'halopéridol a entraîné une réduction de la fertilité, une tératogénicité limitée ainsi que des effets embryotoxiques.

Lors d'une étude sur la cancérogénicité de l'halopéridol, des augmentations doses-dépendantes des adénomes hypophysaires et des carcinomes mammaires ont été observées chez les souris femelles. Ces tumeurs pourraient avoir été causées par l'antagonisation prolongée des récepteurs dopaminergiques D2 et l'hyperprolactinémie. La pertinence clinique de ces tumeurs constatées chez les rongeurs n'est pas connue chez l'homme.

Plusieurs études *in vitro* publiées ont montré que l'halopéridol bloque le canal hERG des cellules cardiaques. Dans un certain nombre d'études *in vivo*, l'administration intraveineuse d'halopéridol

chez certains modèles animaux a provoqué un allongement significatif du QTc à des doses d'environ 0,3 mg/kg, conduisant à une C_{max} plasmatique au moins 7 à 14 fois supérieure aux concentrations plasmatiques thérapeutiques de 1 à 10 ng/mL qui ont été efficaces chez la majorité des patients au cours des études cliniques. Ces doses intraveineuses, qui ont entraîné un allongement du QTc, n'ont pas provoqué d'arythmies. Lors de certaines études effectuées chez l'animal, des doses intraveineuses d'halopéridol plus élevées, de 1 mg/kg ou plus, ont entraîné un allongement du QTc et/ou des arythmies ventriculaires à une C_{max} au moins 38 à 137 fois supérieure aux concentrations plasmatiques thérapeutiques qui ont été efficaces chez la majorité des patients au cours des études cliniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc, huile de coton hydrogénée, indigotindisulfonate de sodium (E 132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/Aluminium.
Les plaquettes contiennent 20, 25, 30, 50, 60, 100, 150, 250 ou 300 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ESSENTIAL PHARMA LIMITED
VISION EXCHANGE BUILDING
TRIQ IT-TERRITORJALS, ZONE 1
CENTRAL BUSINESS DISTRICT
BIRKIRKARA, CBD 1070
MALTE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 320 825 0 6 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium)
- 34009 551 985 3 6 : 300 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I