

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Haldol obsahující léčivou látku haloperidol je antipsychotikum, které patří do skupiny s názvem butyrofenony. Jedná se o účinného antagonistu centrálního dopaminového receptoru 2. typu a v doporučených dávkách má nulové antihistaminové nebo anticholinergní účinky a minimální alfa-1 adrenergní účinky.

Přípravek Haldol byl v Evropské unii (EU) již schválen vnitrostátním postupem s mnoha rozdíly ve znění souhrnu údajů o přípravku v jednotlivých členských státech. Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím přijatým v členských státech ohledně registrace výše uvedeného přípravku (a souvisejících názvů) uvědomila Evropská komise (EK) sekretariát Evropské agentury pro léčivé přípravky o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku, a různé souhrny údajů o přípravku tak v rámci EU sjednotit.

Kritické hodnocení sjednoceného souhrnu údajů o přípravku navrhovaného držitelem rozhodnutí o registraci je uvedeno níže.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Na základě vyhodnocení všech dostupných údajů a konzultací s organizacemi zdravotníků a vědeckými poradními skupinami v oblasti psychiatrie doporučil výbor CHMP následující změny s cílem sjednotit informace o přípravku pro perorální a injekční lékové formy přípravku Haldol:

Revidovanými indikacemi jsou:

pro perorální přípravky:

- léčba schizofrenie a schizoafektivní poruchy,
- akutní léčba deliria v případě selhání nefarmakologické léčby,
- léčba středně závažných až závažných manických epizod v souvislosti s bipolární poruchou I. typu,
- léčba akutního psychomotorického neklidu v souvislosti s psychotickou poruchou nebo manickými epizodami bipolární poruchy I. typu,
- léčba přetrvávající agrese a psychotických příznaků u pacientů se středně závažnou až závažnou formou Alzheimerovy demence nebo vaskulární demence v případě selhání nefarmakologické léčby a možného rizika sebepoškození nebo poškození ostatních,
- léčba tikových poruch, včetně Tourettova syndromu, u pacientů s těžkým postižením, u kterých selhala edukační, psychologická a jiná farmakologická léčba,
- léčba mírné až středně závažné chorey u Huntingtonovy choroby, pokud jsou ostatní léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány,

pro injekční přípravky:

- urgentní zvládnutí závažného akutního psychomotorického neklidu spojeného s psychotickou poruchou nebo manickými epizodami bipolární poruchy I. typu, pokud je perorální léčba nevhodná,
- akutní léčba deliria v případě selhání nefarmakologické léčby,
- léčba mírné až středně závažné chorey u Huntingtonovy choroby, pokud jsou ostatní léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány a pokud je perorální léčba nevhodná,

- profylaxe samotným přípravkem nebo přípravkem v kombinaci s dalšími přípravky u pacientů se středním až vysokým rizikem pooperační nevolnosti a zvracení, pokud jsou ostatní léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány,
- kombinovaná léčba pooperační nevolnosti a zvracení, pokud jsou ostatní léčivé přípravky neúčinné nebo nejsou tolerovány.

Pediatrické indikace byly schváleny pouze pro perorální lékové formy při léčbě:

- schizofrenie u dospívajících ve věku 13 až 17 let, pokud jiná farmakologická léčba selhala nebo není tolerována,
- perzistentní, závažné agrese u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let s autismem nebo pervazivní vývojovou poruchou, pokud jiné typy léčby selhaly nebo nejsou tolerovány,
- tikové poruchy, včetně Tourettova syndromu, u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let s těžkým postižením, u kterých selhala edukační, psychologická a jiná farmakologická léčba.

S ohledem na dávkování uvedené v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku byly objasněny počáteční a maximální dávky, které jsou uvedeny pro každou indikaci a pro všechny skupiny pacientů – dospělí, starší osoby a děti. Bylo schváleno, že maximální dávka u starších pacientů by měla být 5 mg/den, přičemž vyšší dávky by měly být zvažovány pouze u pacientů s tolerancí vyšších dávek a po opětovném posouzení individuálního profilu přínosů a rizik u pacienta. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje snížit počáteční dávku na polovinu, neboť haloperidol se ve značné míře metabolizuje v játrech. Také pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin mohou vyžadovat nižší počáteční dávku s následnými úpravami.

Bod 4.3 byl rovněž pozměněn tak, aby obsahoval formulaci týkající se kontraindikace kardiotoxického rizika haloperidolu. Kontraindikace týkající se dětí mladších 3 let a kojících žen nebyly zahrnuty vzhledem k nedostatku příslušných údajů na podporu těchto kontraindikací. Seznam příkladů kontraindikovaných kombinací, které byly z hlediska informování předepisujícího lékaře o riziku dalšího účinku prodloužení QT intervalu v souvislosti se dvěma nebo více antipsychotiky prodlužujícími QT interval považovány za podstatné, byl přesunut do bodu 4.4.

Do bodu 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ byly zahrnuty následující změny: riziko rychlého přechodu do deprese u populace pacientů s bipolární poruchou bylo uvedeno v rámci samostatného nadpisu a doplněno bylo doporučením důsledné kontroly pacientů, a to zejména pacientů s vysokým rizikem. Informace pod nadpisem extrapyramidové příznaky byly podrobněji rozpracovány za účelem zahrnutí příznaků a doby rozvoje akutní dystonie a akathisie. Observační studie shodně uvádějí zvýšenou úmrtnost u starších uživatelů haloperidolu – nejvyšší riziko úmrtnosti v souvislosti s haloperidolem bylo v prvních 30 dnech a přetrvává po dobu nejméně 6 měsíců. Rovněž se doporučuje dbát opatrnosti při používání přípravku Haldol u pacientů, kteří trpí hyperprolaktinemií, a u pacientů s možnými nádory závislými na prolaktinu.

Vzhledem k tomu, že na metabolismu haloperidolu se podílí CYP3A4 a v menší míře také CYP2D6, může se potenciální zvýšení plazmatických koncentrací haloperidolu při současném podávání inhibitoru CYP3A4 a/nebo CYP2D6 pohybovat v rozmezí od 20 do 40 %, i když v některých případech bylo hlášeno až 100% zvýšení, což bylo zahrnuto do bodu 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“.

Bod 4.6 byl harmonizován, přičemž informace byly v souladu s pokyny pro souhrn údajů o přípravku uvedeny pod samostatnými nadpisy „Fertilita“, „Těhotenství“ a „Kojení“.

Do bodu 4.8 „Nežádoucí účinky“ byl přidán angioedém a do bodu 5.1 „Farmakodynamické vlastnosti“ byly zařazeny další informace o místě působení injekčně podávaného haloperidolu v léčbě a prevenci nevolnosti a zvracení.

Do bodu 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“ bylo zahrnuto prohlášení, že zpětnou konverzi na haloperidol nelze zcela vyloučit, i když vliv zpětné oxidace redukováného haloperidolu na haloperidol na počasí přeměny, clearance a aktivitu haloperidolu není možné kvantifikovat. V jednotlivých případech se doporučuje zvážit měření koncentrací haloperidolu.

Do zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty drobné změny. Změny v souhrnu údajů o přípravku týkající se přímo uživatele byly rovněž zohledněny v příbalové informaci a schváleny výborem CHMP.

V průběhu tohoto postupu byly na žádost výboru CHMP vedeny konzultace s vědeckými poradními skupinami a organizacemi zdravotníků.

Otázky na organizace zdravotníků se týkaly především klinické hodnoty indikací (bod 4.1) a doporučení ohledně dávkování v klinické praxi (bod 4.2), jakož i kontraindikací haloperidolu vzhledem k útlumu centrálního nervového systému, toho, zda bylo možné definovat závažnost/stupeň útlumu centrálního nervového systému v důsledku alkoholu nebo jiných tlumících léčivých přípravků a zda existují konkrétní případy, u nichž by použití haloperidolu mělo být kontraindikováno. Vědecká poradní skupina v oblasti psychiatrie byla konzultována s ohledem na klinickou hodnotu následujících indikací u dospělých a dětí (bod 4.1) a rovněž s ohledem na doporučená dávkování v klinické praxi (bod 4.2):

- léčba schizofrenie u pediatrické populace,
- agitace, agrese a psychotické příznaky spojené s demencí,
- léčba akutní otravy alkoholem,
- tikové poruchy včetně Tourettova syndromu,
- příznaky přetrvávající agrese u dětí s autismem nebo pervazivními vývojovými poruchami.

Diskuse a závěry, ke kterým dospěly organizace zdravotníků a vědecká poradní skupina v oboru psychiatrie, byly vzaty v úvahu ve vyhodnocení výboru CHMP a jsou zohledněny v příslušných bodech výše.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil předložení věci k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Haldol a související názvy,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sdělení pro přípravek Haldol a související názvy a rovněž zbývajících body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku. Navíc výbor zohlednil doporučení konzultovaných organizací zdravotníků a vědecké poradní skupiny v oblasti psychiatrie,
- výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Haldol a související názvy.

Na základě výše uvedených skutečností dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Haldol a související názvy zůstává příznivý za předpokladu provedení odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Haldol a souvisejících názvů (viz Příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v Příloze III.