

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Haldol, der indeholder det aktive stof haloperidol, er et antipsykotisk lægemiddel, der tilhører butyrophenon-gruppen. Det er en potent, central dopamin type 2-receptorantagonist, og ved de anbefalede doser har det ingen antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet og kun minimal alfa 1-adrenerg aktivitet.

Haldol er godkendt nationalt i EU, og der er mange forskelle i ordlyden af produktresuméerne i de forskellige medlemsstater. På grund af de divergerende nationale afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af det ovennævnte produkt (og relaterede navne), foretog Europa-Kommissionen en officiel indbringelse for Det Europæiske Lægemiddelagenturs sekretariat i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for at få løst uoverensstemmelserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere produktresuméerne i EU.

Nedenfor følger en kritisk vurdering af de harmoniserede produktresuméer, som indehaveren af markedsføringstilladelse har foreslået.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Baseret på gennemgangen af alle tilgængelige data og efter samråd med de sundhedsfaglige organisationer og den videnskabelige rådgivende gruppe for psykiatri anbefalede CHMP følgende ændringer for at harmonisere produktinformationen for Haldols orale og injicerbare formuleringer.

De reviderede indikationer er:

For de orale formuleringer:

- behandling af skizofreni og skizoaffektiv lidelse
- akut behandling af delirium, når ikke-farmakologiske behandlinger ikke har virket
- behandling af moderate til svære maniske episoder associeret med bipolar lidelse type 1
- behandling af akut psykomotorisk uro associeret med psykotiske forstyrrelser eller maniske episoder relateret til bipolar lidelse type 1
- behandling af vedvarende aggression og psykotiske symptomer hos patienter med moderat til svær Alzheimer-demens og vaskulær demens, når ikke-farmakologiske behandlinger ikke har virket, og når der er en risiko for, at patienten forvolder skade på sig selv eller på andre
- behandling af tics, herunder Tourettes syndrom, hos patienter med svært nedsat funktionsevne, når undervisningsbehandling, psykologisk behandling og andre farmakologiske behandlinger ikke har virket
- behandling af mild til moderat chorea ved Huntingtons sygdom, når andre lægemidler ikke virker tilstrækkeligt eller ikke tolereres.

For de injicerbare formuleringer:

- hurtig kontrol af svære tilfælde af akut psykomotorisk uro forbundet med psykotiske forstyrrelser eller maniske episoder af bipolar lidelse type 1, når oral behandling ikke er hensigtsmæssigt
- akut behandling af delirium, når ikke-farmakologiske behandlinger ikke har virket
- behandling af mild til moderat chorea ved Huntingtons sygdom, når andre lægemidler ikke virker tilstrækkeligt eller ikke tolereres, og oral behandling ikke er hensigtsmæssigt

- enkeltstofs- eller kombinationsprofylakse hos patienter med moderat til høj risiko for postoperativ kvalme og opkastning, når andre lægemidler ikke virker tilstrækkeligt eller ikke tolereres
- kombinationsbehandling af postoperativ kvalme og opkastning, når andre lægemidler ikke virker tilstrækkeligt eller ikke tolereres.

Der var kun enighed om pædiatriske indikationer for de orale formuleringer til behandling af:

- skizofreni hos unge i alderen 13-17 år, når andre farmakologiske behandlinger ikke har virket eller ikke tolereres
- vedvarende svær aggression hos børn og unge i alderen 6-17 år med autisme eller pervasiv udviklingslidelse, når andre behandlinger ikke har virket eller ikke tolereres
- tics, herunder Tourettes syndrom, hos børn og unge i alderen 10-17 år med svært nedsat funktionsevne, når undervisningsbehandling, psykologisk behandling og andre lægemidler ikke har virket.

Med hensyn til dosering i pkt. 4.2 i produktresuméet blev begyndelsesdosis og højeste dosis tydeliggjort og opstillet for hver indikation og for alle patientpopulationer (voksne, ældre samt børn og unge). Det blev fastsat, at den højeste dosis hos ældre patienter bør være 5 mg/dag, og at højere doser kun bør overvejes hos patienter, der har tolereret højere doser, og efter revurdering af den enkelte patients benefit/risk-profil. Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales det at halvere begyndelsesdosen, da haloperidol i vid udstrækning metaboliseres i leveren. Desuden kan patienter med svært nedsat nyrefunktion have behov for en lavere begyndelsesdosis med efterfølgende justering.

Pkt. 4.3 blev også ændret, idet ordlyden for kontraindikationen vedrørende kardiotoxisk risiko for haloperidol blev indføjet. Kontraindikationer vedrørende børn under 3 år og ammende kvinder blev ikke indføjet på grund af manglen på relevante data, der understøtter sådanne kontraindikationer. Listen over eksempler på kontraindicerede kombinationer, hvor det skønnes vigtigt, at den ordinerende læge oplyses om risikoen for en additiv QT-forlængende virkning ved to eller flere QT-forlængende antipsykotika, blev flyttet til pkt. 4.4.

I pkt. 4.4, Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, blev følgende ændringer foretaget: Risikoen for en hurtig forandring til depression hos patientpopulationer med bipolar lidelse blev tilføjet under en separat underoverskrift, hvor der også blev rådet til tæt overvågning af sådanne patienter, herunder navnlig højrisikopatienter. Teksten i afsnittet om ekstrapyramidale symptomer blev udvidet, så den omfatter symptomer på og tid til debut for akut dystoni og akatisi. Derudover er der i observationelle undersøgelser konsekvent rapporteret om en øget mortalitet hos ældre haloperidol-brugere; den højeste mortalitetsrisiko med haloperidol ses i løbet af de første 30 dage, idet risikoen varer ved i mindst 6 måneder. Forsigtighed tilrådes også ved brug af Haldol hos patienter med eksisterende hyperprolaktinæmi og hos patienter med mulige prolaktin-afhængige tumorer.

Da CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 er involveret i metabolismen af haloperidol, kan den potentielle stigning i plasmakoncentrationen af haloperidol ved samtidig administration af CYP3A4- og/eller CYP2D6-hæmmere være 20-40 %, idet der i nogle tilfælde er set stigninger på op til 100 %, og denne oplysning er derfor blevet tilføjet i pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion.

Pkt. 4.6 er blevet harmoniseret, og oplysningerne anføres under den separate underoverskrift Graviditet, amning og fertilitet i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméet.

Angioødem er tilføjet i pkt. 4.8 Bivirkninger, og der er indføjet yderligere oplysninger om virkningsstedet for injicerbar haloperidol ved behandling og profylakse af kvalme og opkastning i pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaber.

I pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaber er der indføjet en angivelse af, at tilbagekonvertering til haloperidol ikke helt kan udelukkes, selv om det ikke er muligt at kvantificere den rolle, som tilbageoxydering af reduceret haloperidol til haloperidol spiller for haloperidols halveringstid, clearance og aktivitet. Det tilrådes at overveje måling af haloperidol-koncentrationen i de enkelte tilfælde.

Der blev foretaget mindre ændringer i de øvrige punkter i produktresuméet. De ændringer i produktresuméet, der var relevante for brugeren, blev indført i indlægssedlen og godkendt af CHMP.

På anmodning fra CHMP blev der i løbet af proceduren gennemført samråd med den videnskabelige rådgivende gruppe og de sundhedsfaglige organisationer.

Spørgsmålene til de sundhedsfaglige organisationer vedrørte primært den kliniske værdi af indikationerne (pkt. 4.1) og dosisbefalingerne i klinisk praksis (pkt. 4.2) samt kontraindikationen for haloperidol på grund af undertrykkelse af centralnervesystemet, og hvorvidt det er muligt at definere sværhedsgraden/graden af undertrykkelse af centralnervesystemet som følge af alkohol eller andre CNS-undertrykkende lægemidler, og hvorvidt der er specifikke tilfælde, hvor brug af haloperidol bør kontraindiceres. Den videnskabelige rådgivende gruppe for psykiatri blev konsulteret om den kliniske værdi af følgende indikationer for voksne og børn og unge (pkt. 4.1) og om dosisbefalinger i klinisk praksis (pkt. 4.2):

- behandling af skizofreni i den pædiatriske population
- uro, aggression og psykotiske symptomer forbundet med demens
- behandling af akut alkoholforgiftning
- tic-lidelser, herunder Tourettes syndrom
- symptomer på vedvarende aggression hos børn med autisme eller pervasive udviklingsforstyrrelser.

Drøftelserne og de konklusioner, som de sundhedsfaglige organisationer og den videnskabelige rådgivende gruppe for psykiatri traf, indgik i CHMP's vurdering og er afspejlet i de relevante afsnit ovenfor.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for Haldol og relaterede navne
- Udvalget behandlede de uoverensstemmelser, der er konstateret i anmeldelsen vedrørende Haldol og relaterede navne, samt de øvrige punkter i produktinformationen
- Udvalget gennemgik alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt til støtte for den foreslåede harmonisering af produktinformationen. Derudover tog udvalget hensyn til rådene fra de sundhedsfaglige organisationer og den videnskabelige rådgivende gruppe for psykiatri
- Udvalget vedtog en harmoniseret produktinformation for Haldol og relaterede navne.

I lyset af ovenstående konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for Haldol og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

Udvalget anbefalede som følge deraf ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktinformationen fremgår af bilag III for Haldol og relaterede navne (se bilag I).