

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Το Haldol, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία αλοπεριδόλη, είναι ένα αντιψυχωσικό φάρμακο που ανήκει στην ομάδα των βουτυροφαινολών. Είναι ένας ισχυρός κεντρικός ανταγωνιστής του υποδοχέα τύπου 2 της ντοπαμίνης, ο οποίος στις συνιστώμενες δοσολογίες δεν έχει αντισταμινεργική ή αντιχολινεργική δράση, ενώ παρουσιάζει ελάχιστη άλφα 1 αδρενεργική δράση.

Το Haldol έχει εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), με πολλές διαφορές στη διατύπωση της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) μεταξύ των διαφόρων κρατών μελών. Λόγω των αποκλινοσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν προϊόν (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΕ) κοινοποίησε στη γραμματεία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με σκοπό τη διευθέτηση των αποκλίσεων μεταξύ των ΠΧΠ που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και, κατ' επέκταση, την εναρμόνιση των αποκλινοσών ΠΧΠ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Μια κριτική αξιολόγηση της προτεινόμενης από τον ΚΑΚ εναρμονισμένης ΠΧΠ εξετάζεται κατωτέρω.

## Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Με βάση την επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, τις διαβουλεύσεις με τους οργανισμούς των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (Healthcare Professionals Organisations-HCPO) και την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (Scientific Advisory Group-SAG) για την Ψυχιατρική, η CHMP εισηγήθηκε τις ακόλουθες αναθεωρήσεις προκειμένου να εναρμονιστούν οι πληροφορίες προϊόντος για τα πόσιμα και τα ενέσιμα σκευάσματα του Haldol.

Οι αναθεωρημένες ενδείξεις είναι:

Για τα πόσιμα σκευάσματα:

- Θεραπεία της σχιζοφρένειας και της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής.
- Οξεία θεραπεία του παραληρήματος, όταν οι μη φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποτύχει.
- Θεραπεία των μανιακών επεισοδίων μέτριας έως βαριάς μορφής που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I.
- Θεραπεία της οξείας ψυχοκινητικής διέγερσης που σχετίζεται με ψυχωσική διαταραχή ή μανιακά επεισόδια στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής I.
- Θεραπεία της εμμένουσας επιθετικότητας και των ψυχωσικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με άνοια Alzheimer και αγγειακή άνοια μέτριας έως βαριάς μορφής, όταν οι φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποτύχει και όταν υπάρχει κίνδυνος βλάβης του εαυτού ή των άλλων.
- Θεραπεία διαταραχών μουςπασμάτων περιλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette, σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία, μετά την αποτυχία εκπαιδευτικών, ψυχολογικών και λοιπών φαρμακολογικών θεραπειών.
- Θεραπεία της ήπιας έως μέτριας χορείας στη νόσο Huntington, όταν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι αναποτελεσματικά ή δεν είναι ανεκτά.

Για τα ενέσιμα σκευάσματα:

- Γρήγορος έλεγχος της οξείας ψυχοκινητικής διέγερσης βαριάς μορφής που σχετίζεται με ψυχωσική διαταραχή ή μανιακά επεισόδια στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής I, όταν η από στόματος θεραπεία δεν είναι κατάλληλη.
- Οξεία θεραπεία του παραληρήματος, όταν οι μη φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποτύχει.

- Θεραπεία της ήπιας έως μέτριας χορείας στη νόσο Huntington, όταν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι αναποτελεσματικά ή δεν είναι ανεκτά και όταν η από στόματος θεραπεία δεν είναι κατάλληλη.
- Μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό για την προφύλαξη των ασθενών μετρίου έως υψηλού κινδύνου για μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, όταν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι αναποτελεσματικά ή δεν είναι ανεκτά.
- Θεραπεία συνδυασμού για μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, όταν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι αναποτελεσματικά ή δεν είναι ανεκτά.

Παιδιατρικές ενδείξεις συμφωνήθηκαν μόνο για τα πόσιμα σκευάσματα για τη θεραπεία των εξής:

- Σχιζοφρένεια σε εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών, όταν άλλες φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποτύχει ή δεν είναι ανεκτές.
- Εμμένουσα επιθετικότητα βαριάς μορφής σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών με αυτισμό ή βαριές εκτεταμένες διαταραχές της ανάπτυξης, όταν άλλες φαρμακολογικές θεραπείες έχουν αποτύχει ή δεν είναι ανεκτές.
- Διαταραχές μωσασμάτων, περιλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette, σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών με σοβαρή δυσλειτουργία, μετά την αποτυχία εκπαιδευτικών, ψυχολογικών και λοιπών φαρμακολογικών θεραπειών.

Σε ό,τι αφορά τη δοσολογία, στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ, διευκρινίστηκαν και αναγράφηκαν για κάθε ένδειξη η αρχική και η μέγιστη δόση, για όλους τους πληθυσμούς ασθενών - ενήλικες, ηλικιωμένους και παιδιατρικούς. Συμφωνήθηκε ότι η μέγιστη δόση στους ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να είναι 5 mg/ημέρα, ενώ το ενδεχόμενο υψηλότερων δόσεων θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς που ανέχθηκαν υψηλότερες δόσεις και μετά την επαναξιολόγηση του προφίλ οφέλους-κινδύνου του κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται το ήμισυ της αρχικής δόσης, καθώς η αλοπεριδόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Επίσης, στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη αρχική δόση, με επακόλουθες προσαρμογές.

Η παράγραφος 4.3 τροποποιήθηκε επίσης, ώστε να συμπεριληφθεί η διατύπωση που αφορά την αντενδείξη της αλοπεριδόλης σε κίνδυνο καρδιοτοξικότητας. Οι αντενδείξεις που αφορούν τα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών και τις θηλάζουσες γυναίκες δεν συμπεριλήφθηκαν λόγω της έλλειψης επαρκών δεδομένων για την υποστήριξη αυτών των αντενδείξεων. Ο κατάλογος των παραδειγμάτων με τους συνδυασμούς που αντενδείκνυνται και θεωρούνται σημαντικοί για τον ιατρό που συνταγογραφεί, προκειμένου να είναι ενημερωμένος για τον κίνδυνο αθροιστικής επίδρασης παράτασης του διαστήματος QT από δύο ή περισσότερα αντιψυχωσικά που παρατείνουν το QT, μεταφέρθηκε στην παράγραφο 4.4.

Στην παράγραφο 4.4, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, συμπεριλήφθηκαν οι ακόλουθες αλλαγές: υπό ξεχωριστή υποεπικεφαλίδα προστέθηκε ο κίνδυνος της γρήγορης μεταπήδησης σε κατάθλιψη σε πληθυσμούς ασθενών με διπολικές διαταραχές, με τη συμβουλή επίσης για στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδιαιτέρως αυτών που θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Οι πληροφορίες που παρατίθενται υπό την υποεπικεφαλίδα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων αναπτύχθηκαν περαιτέρω προκειμένου να συμπεριλάβουν τα συμπτώματα και τον χρόνο έναρξης της οξείας δυστονίας και ακαθυσίας. Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης έχει αναφερθεί σταθερά μια αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους χρήστες αλοπεριδόλης - ο υψηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας από αλοπεριδόλη ήταν στις πρώτες 30 ημέρες και παρέμενε για τουλάχιστον 6 μήνες. Συνιστάται επίσης προσοχή κατά τη χρήση του Haldol σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερπρολακτιναιμία και σε ασθενείς με πιθανούς προλακτινοεξαρτώμενους όγκους.

Καθώς στον μεταβολισμό της αλοπεριδόλης συμμετέχει το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, το CYP2D6, η δυνητική αύξηση των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης στο πλάσμα, όταν συγχωρηγείται αναστολέας του CYP3A4 ή/και του CYP2D6, μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 20 έως 40%, μολονότι σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αυξήσεις έως και 100%, και αυτό έχει προστεθεί στην παράγραφο 4.5, Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Η παράγραφος 4.6 εναρμονίστηκε και οι πληροφορίες παρουσιάστηκαν υπό τις ξεχωριστές υποεπικεφαλίδες Κύηση, Γαλουχία και Γονιμότητα σε συμμόρφωση με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ.

Στην παράγραφο 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες, προστέθηκε το αγγειοοίδημα, ενώ στην παράγραφο 5.1, Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, συμπεριλήφθηκαν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με το σημείο δράσης της ενέσιμης αλοπεριδόλης στη θεραπεία και την προφύλαξη της ναυτίας και του εμέτου.

Στην παράγραφο 5.2, Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, συμπεριλήφθηκε η δήλωση ότι μια εκ νέου μετατροπή προς την αλοπεριδόλη δεν μπορεί να αποκλειστεί, παρόλο που δεν είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση του ρόλου της επανοξειδωσης της ανηγμένης αλοπεριδόλης προς αλοπεριδόλη στον χρόνο ημίσειας ζωής, την κάθαρση και τη δραστηριότητα της αλοπεριδόλης. Συνιστάται να εξεταστεί το ενδεχόμενο μέτρησης των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης σε μεμονωμένα περιστατικά.

Στις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ συμπεριλήφθηκαν επουσιώδεις αλλαγές. Οι αλλαγές στην ΠΧΠ, στις περιπτώσεις που αφορούσαν και τον χρήστη, αποτυπώθηκαν στο φύλλο οδηγιών χρήσης (ΦΟΧ) και εγκρίθηκαν από την CHMP.

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας και κατόπιν αιτήματος της CHMP πραγματοποιήθηκαν διαβουλεύσεις με τη SAG και τους HCPO.

Οι ερωτήσεις προς τους HCPO αφορούσαν κυρίως την κλινική σημασία των ενδείξεων (παράγραφος 4.1) και τις δοσολογικές συστάσεις στην κλινική πρακτική (παράγραφος 4.2), καθώς και την αντένδειξη για την αλοπεριδόλη λόγω της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, και εάν είναι δυνατός ο ορισμός της βαρύτητας/του βαθμού της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος που οφείλεται στο αλκοόλ ή σε άλλα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και εάν υπάρχουν συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου η χρήση της αλοπεριδόλης θα πρέπει να αντενδείκνυται. Ζητήθηκε η γνώμη της SAG για την Ψυχιατρική σχετικά με την κλινική σημασία των ακόλουθων ενδείξεων για ενήλικες και των παιδιατρικών ενδείξεων (παράγραφος 4.1), καθώς και σχετικά με τις δοσολογικές συστάσεις στην κλινική πρακτική (παράγραφος 4.2):

- Θεραπεία της σχιζοφρένειας στον παιδιατρικό πληθυσμό
- Διέγερση, επιθετικότητα και ψυχωσικά συμπτώματα που σχετίζονται με άνοια
- Θεραπεία οξείας δηλητηρίασης από αλκοόλ
- Διαταραχές μουςπασμάτων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Tourette
- Συμπτώματα εμμένουσας επιθετικότητας σε παιδιά με αυτισμό ή βαριές εκτεταμένες διαταραχές της ανάπτυξης

Η συζήτηση και τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν οι HCPO και η SAG για την Ψυχιατρική ελήφθησαν υπόψη κατά την αξιολόγηση της CHMP και αποτυπώνονται στις σχετικές παραγράφους ανωτέρω.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK για το Haldol και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του,
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που προσδιορίστηκαν στην κοινοποίηση για το Haldol και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος,
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος, Επιπλέον, η επιτροπή έλαβε υπόψη τη συμβουλή των οργανισμών των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (HCPO) και της SAG για την Ψυχιατρική των οποίων είχε ζητηθεί η γνώμη.
- Η επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Haldol και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Haldol και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες οι πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο παράρτημα III για το Haldol και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I).