

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Haldol, amelynek hatóanyaga a haloperidol, a butirofenon csoportba tartozó antipszichotikum. Erős központi 2-es típusú dopamin receptor antagonist, és a javasolt adagokban nem rendelkezik antihisztaminerg vagy antikolinerg hatással, az alfa-1-adrenerg hatása pedig minimális.

A Haldol-t nemzeti szinten engedélyezték az Európai Unióban (EU), és az alkalmazási előírás szövegében számos eltérés található a különböző tagállamokban. A fent említett készítmény (és kapcsolódó nevek) engedélyezése vonatkozásában a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatokra tekintettel az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökség titkárságát egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos betérjesztésről annak érdekében, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások közötti eltéréseket, és így harmonizálják azokat az Európai Unió területén.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által előterjesztett, harmonizált alkalmazási előírás kritikus értékelését az alábbiakban tárgyaljuk.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az összes rendelkezésre álló adat, az egészségügyi szakemberek szervezeteivel és a pszichiátriai tudományos tanácsadó csoporttal folytatott egyeztetés alapján a CHMP az alábbi módosításokat javasolta a Haldol orális és injekciós gyógyszerformáira vonatkozó terméktájékoztató harmonizálása érdekében.

A módosított javallatok a következők:

Az orális gyógyszerformák esetében:

- Skizofrénia és skizoaffektív rendellenesség kezelése.
- A delírium akut kezelése, amennyiben a nem gyógyszeres kezelések sikertelenek voltak.
- I-es típusú bipoláris zavarhoz társuló, közepesen súlyos és súlyos mániás epizódok kezelése.
- Pszichotikus zavarhoz vagy az I. típusú bipoláris zavar mániás epizódjához társuló, akut pszichomotoros agitáció kezelése.
- Perzisztens agresszió és pszichotikus tünetek kezelése közepesen súlyos vagy súlyos Alzheimer-kórban és vaszkuláris demenciában szenvedő betegeknél, amennyiben a nem gyógyszeres kezelések sikertelenek voltak, és fennáll a veszélye annak, hogy önmagukban vagy másokban kárt tesznek.
- Tik betegség kezelése, beleértve a Tourette-szindrómát, súlyos károsodásban szenvedő betegeknél, miután az oktatási, pszichológiai és egyéb gyógyszeres kezelések sikertelenek voltak.
- Enyhe vagy közepesen súlyos chorea kezelése Huntington-kórban, amennyiben az egyéb készítmények hatástalanok voltak, illetve a beteg nem tolerálta azokat.

Az injekciós gyógyszerformák esetében:

- Pszichotikus zavarhoz vagy az I-es típusú bipoláris zavar mániás epizódjához társuló, súlyos, akut pszichomotoros agitáció gyors kontrollja, amennyiben az orális terápia nem megfelelő.
- A delírium akut kezelése, amennyiben a nem gyógyszeres kezelések sikertelenek voltak.

- Enyhe vagy közepesen súlyos chorea kezelése Huntington-kórban, amennyiben az egyéb készítmények hatástalanok voltak, illetve a beteg nem tolerálta azokat, és az orális kezelés nem megfelelő.
- Profilaxis önmagában vagy kombinációban azoknál a betegeknél, akiknél a posztoperatív hányinger és hányás kockázata közepesen magas vagy magas, amennyiben az egyéb gyógyszerek nem hatásosak vagy a beteg nem tolerálja azokat.
- Posztoperatív hányinger és hányás kombinációs kezelése, amennyiben az egyéb gyógyszerek nem hatásosak vagy a beteg nem tolerálja azokat.

Gyermekgyógyászati javallatban kizárólag az orális gyógyszerformák esetében egyeztek meg az alábbiak kezelésére:

- Skizofrénia 13-17 év közötti serdülőknél, amennyiben az egyéb gyógyszeres kezelések sikertelenek voltak vagy a beteg nem tolerálta azokat.
- Perzisztens, súlyos agresszió 6-17 év közötti, autizmusban vagy pervazív fejlődési zavarokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, amennyiben az egyéb kezelések sikertelenek voltak vagy a beteg nem tolerálja azokat.
- Tik betegség, beleértve a Tourette-szindrómát, 10-17 év közötti, súlyos károsodásban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, miután az oktatási, pszichológiai és egyéb gyógyszeres kezelések sikertelenek voltak.

Az adagolást illetően az alkalmazási előírás 4.2 pontjában a kezdő és maximális adagokat tisztázták és az egyes javallatok szerint sorolták fel minden betegcsoport – felnőtt, idősek és gyermekek – vonatkozásában. Megállapodtak abban, hogy idős betegeknél a maximális adag 5 mg/nap legyen, míg a magasabb adagok kizárólag olyan betegeknél jönnek szóba, akik tolerálták a magasabb dózisokat, és a beteg egyéni előny-kockázat profiljának újraértékelését követően. Májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a kezdődózis felezése, mivel a haloperidol nagy mértékben metabolizálódik a májban. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél is szükség lehet a kezdő adag csökkentésére következményes módosításokkal.

A 4.3 pontot szintén módosították, és beillesztették a haloperidol kardiotoxicitási kockázatának ellenjavallatával kapcsolatos szöveget. Nem foglalták bele a 3 évesnél fiatalabb gyermekekkel és a szoptató nőkkel kapcsolatos ellenjavallatot, mivel hiányoznak az ilyen ellenjavallatok alátámasztó, megfelelő adatok. A 4.4 pontba helyezték át az ellenjavallt kombinációk azon példáinak felsorolását, amelyeket nélkülözhetetlennek tekintenek a felíró orvos számára, hogy tájékozódjon két vagy több QT-prolongáló antipszichotikum összeadódó QT-prolongáló hatásának kockázatáról.

A 4.4: Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések pontban az alábbiakat módosították: a bipoláris zavarban szenvedő betegcsoportokban a depresszióra való gyors váltás kockázatát egy külön alfejezetcím alá illesztették be, amely a betegek szoros felügyeletét tanácsolja, különösen a magas kockázatnak kitett betegek esetében. Az extrapiramidális tünetek alfejezetcím alatt található információkat bővebben kifejtették, belefoglalták az akut disztónia és az akatizia tüneteit és kialakulási idejét. Továbbá a megfigyeléses vizsgálatok következetesen emelkedett mortalitásról számoltak be az idős haloperidol használók körében – a haloperidollal kapcsolatosan az első 30 napban volt a legmagasabb mortalitási kockázat, és ez legalább 6 hónapig fennáll. Körültekintés javasolt akkor is, ha a Haldol-t már fennálló hiperprolaktinémia, valamint lehetséges prolaktin-dependens tumorok esetén alkalmazzák.

Mivel a CYP3A4 és – kisebb mértékben – a CYP2D6 részt vesz a haloperidol metabolizmusában, CYP3A4 és/vagy CYP2D6 inhibitor egyidejű alkalmazása esetén a haloperidol plazma koncentrációjának

lehetséges növekedése 20-40% között mozoghat, bár egyes esetekben akár 100%-os növekedésről is beszámoltak, és ezt beillesztették a 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók pontba.

Harmonizálták a 4.6 pontot és a Terhesség, szoptatás és termékenység külön alfejezetcíme alatt leírt információkat az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatással összhangban.

A 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások pontot az angiödémával egészítették ki, és további információkat illesztettek be az 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok pontba a haloperidol injekció hatásának helyéről a hányinger és hányás kezelésében és megelőzésében.

Az 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok pontba beillesztettek egy kijelentést, miszerint a haloperidol visszaalakulása nem zárható ki teljes mértékben, bár nem lehet meghatározni a redukált haloperidol haloperidollá történő visszaoxidációjának szerepét a haloperidol féléletidejét, kiürülését és hatását illetően. Felhívják a figyelmet arra, hogy egyes esetekben mérlegelni lehet a haloperidol koncentráció mérését.

Az alkalmazási előírás további pontjaiban kismértékű módosításokat végeztek. Az alkalmazási előírás változtatásait, ahol azok relevánsak a felhasználó számára, tükrözték a betegtájékoztatóban is, és a CHMP elfogadta azokat.

A tudományos tanácsadó csoporttal és az egészségügyi szakemberek szervezeteivel történt egyeztetéseket a jelen eljárás folyamán a CHMP kérésére végezték.

Az egészségügyi szakemberek szervezeteinek feltett kérdések főként a javallatok (4.1 pont) klinikai értékére és a klinikai gyakorlatban az adagolási ajánlásokra (4.2 pont), valamint a központi idegrendszeri depresszió miatt a haloperidol ellenjavallatára vonatkozott, továbbá arra, hogy lehetséges-e meghatározni az alkohol és egyéb depresszáns gyógyszerek miatti központi idegrendszeri depresszió súlyosságát/mértékét, illetve vannak-e olyan specifikus esetek, amelyeknél a haloperidol alkalmazása ellenjavallt legyen. A pszichiátriai tudományos tanácsadó csoporttal az alábbi felnőtt- és gyermekgyógyászati javallatok (4.1 pont) klinikai értékéről, valamint a klinikai gyakorlatban az adagolási ajánlásokról (4.2 pont) konzultáltak:

- Skizofrénia kezelése gyermekeknél
- Demenciával társuló agitáció, agresszió és pszichotikus tünetek
- Akut alkohol intoxikáció kezelése
- Tik betegség, beleértve a Tourette-szindrómát
- Autizmusban vagy pervazív fejlődési zavarban szenvedő gyermekeknél jelentkező perzisztens agresszió tünetei

A CHMP értékelésében figyelembe vette az egészségügyi szakemberek szervezeteivel és a pszichiátriai tudományos tanácsadó csoporttal folytatott megbeszélést és a következtetéseket, és a fenti, releváns pontok tükrözik azokat.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a Haldol és kapcsolódó nevek tárgyában a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Haldol és kapcsolódó nevekre vonatkozó értesítésben azonosított eltéréseket, valamint a kísérőiratok egyéb pontjait.

- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a kísérőiratok javasolt harmonizációját alátámasztó adatok összességét. Ezenfelül a bizottság figyelembe vette az egészségügyi szakemberek szervezeteinek és a pszichiátriai tudományos tanácsadó csoport javaslatát.
- A bizottság megegyezett a Haldol-ra és kapcsolódó nevekre vonatkozó, harmonizált terméktájékoztatót illetően.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy a Haldol és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.

Következésképpen a CHMP javasolja a Haldol és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó kísérőirat a III. mellékletben szerepel.