

**II priedas**

**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Haldol, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos haloperidolio, yra prie butirofenonų grupės priskiriamas antipsichozinis vaistas. Tai yra stiprus, centrinę nervų sistemą veikiantis dopamino 2 tipo receptorių antagonistas, kuris, vartojamas rekomenduojamomis dozėmis, neturi antihistaminerginio arba anticholinerginio poveikio, ir turi minimalų alfa-adrenerginį poveikį.

Europos Sąjungoje (ES) Haldol patvirtintas vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, tačiau skirtingose valstybėse narėse patvirtinta preparato charakteristikų santraukos formuluotė daugeliu aspektų skiriasi. Atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl pirmiau minėto preparato (ir susijusių pavadinimų) registracijos, Europos Komisija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsniu, pranešė Europos vaistų agentūros sekretoriatui apie oficialų kreipimąsi, kad būtų pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumai ir taip būtų suderintos preparato charakteristikų santraukos visoje ES.

Toliau aptariamas registruotojo pasiūlyto suderinto preparato charakteristikų santraukos teksto kritinis vertinimas.

## CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Remdamasis visų turimų duomenų peržiūra ir konsultacijomis su sveikatos priežiūros specialistų organizacijomis (SPSO) ir Psichiatrijos mokslinių konsultacijų grupe (SAG), Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) rekomendavo toliau išdėstytus pataisymus Haldol geriamųjų ir švirkščiamųjų preparatų informaciniais dokumentais suderinti.

Pataisytos indikacijos:

Geriamieji preparatai

- šizofrenijos ir šizoafektinio sutrikimo gydymas;
- intensyvus delyro gydymas, kai nemedikamentinių gydymo priemonių nepakanka;
- su I tipo bipoliniu sutrikimu susijusių vidutinio sunkumo arba sunkių manijos epizodų gydymas;
- su psichoziniu sutrikimu arba I tipo bipolinio sutrikimo sukeliama manijos epizodais susijusios ūmios psichomotorinės ažitacijos gydymas;
- pacientams, kuriems diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki Alzheimerio tipo demencija ir vaskulinė demencija, pasireiškiančių nuolatinių agresijos ir psichozės simptomų gydymas, kai nemedikamentinių gydymo priemonių nepakanka ir kyla pavojus, kad pacientas pakenks sau arba kitiems;
- pacientams, kuriems nustatyta sunki negalia, pasireiškiančių tiko sutrikimų, įskaitant Tureto (*Tourette*) sindromą, gydymas, kai šviečiamųjų, psichologinių ir kitų medikamentinių gydymo priemonių nepakanka;
- Hantingtono (*Huntington*) ligos sukeliama lengva arba vidutinio sunkumo chorėjos (nevalingų judesių) gydymas, kai kiti vaistiniai preparatai neveiksmingi arba netoleruojami;

Švirkščiamieji preparatai

- skubi su psichoziniu sutrikimu arba I tipo bipolinio sutrikimo sukeliama manijos epizodais susijusios sunkios ūmios psichomotorinės ažitacijos kontrolė, kai geriamieji vaistiniai preparatai netinka;
- intensyvus delyro gydymas, kai -nemedikamentinės gydymo priemonės neveiksmingos;

- Hantingtono (*Huntington*) ligos sukeltos lengvos arba vidutinio sunkumo chorėjos (nevalingų judesių) gydymas, kai kiti vaistiniai preparatai neveiksmingi arba netoleruojami, o geriamieji vaistiniai preparatai netinka;
- pacientams, kuriems kyla vidutinė arba didelė pooperacinio pykinimo ir vėmimo rizika, taikomas profilaktinis gydymas vienu vaistiniu preparatu arba vaistinių preparatų deriniu, kai kiti vaistiniai preparatai neveiksmingi arba netoleruojami;
- pooperacinio pykinimo ir vėmimo gydymas vaistinių preparatų deriniu, kai kiti vaistiniai preparatai neveiksmingi arba netoleruojami.

Sutarta tik dėl geriamųjų preparatų pediatriinių indikacijų, kai šiuo vaistu gydoma:

- 13–17 metų paaugliams diagnozuota šizofrenija, kai kitų medikamentinių priemonių nepakanka arba jos netoleruojamos;
- 6–17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems diagnozuotas autizmas arba įvairiapusiai vystymosi sutrikimai, pasireiškianti nuolatinė, sunki agresija, kai kitų gydymo priemonių nepakanka arba jos netoleruojamos;
- 10-17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems nustatyta sunki negalia, pasireiškiantys tiko sutrikimai, įskaitant Tureto (*Tourette*) sindromą, kai šviečiamųjų, psichologinių ir kitų medikamentinių gydymo priemonių nepakanka.

Kalbant apie dozavimą (preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius), buvo patikslintos ir nurodytos pagal kiekvieną indikaciją visose pacientų grupėse (suaugusiesiems, senyviems pacientams ir vaikams) skiriamos pirminė ir didžiausia šio vaisto dozės. Buvo sutarta, kad didžiausia vaisto dozė senyviems pacientams turėtų būti 5 mg per parą, o galimybę skirti didesnes dozes reikėtų apsvarstyti gydant tik tuos pacientus, kurie toleravo didesnes dozes, ir tik įvertinus naudos ir rizikos kiekvienam pacientui santykį. Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, skiriamą pirminę dozę rekomenduojama padalinti perpus, kadangi haloperidolis yra plačiai metabolizuojamas kepenyse. Pacientams, turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų, taip pat gali tekti sumažinti pirminę vaisto dozę, o vėliau ją pakoreguoti.

4.3 skyrius taip pat buvo iš dalies pakeistas, į jį įtraukiant formuluotę, susijusią su haloperidolio toksinio poveikio širdžiai kontraindikacija. Kontraindikacijos, susijusios su jaunesniais nei 3 metų vaikais ir žindyvėmis, nebuvo įtrauktos į šį skyrių, nes nepakako tinkamų duomenų tokioms kontraindikacijoms pagrįsti. Vaistų derinių, kurių negalima vartoti ir apie kuriuos itin svarbu informuoti vaistus išrašantį sveikatos priežiūros specialistą, atsižvelgiant papildomą QT intervalą ilginantį poveikį, kai vartojami du ar daugiau QT intervalą ilginantys antipsichoziniai vaistai, pavyzdžių sąrašas buvo perkeltas į 4.4 skyrių.

4.4 skyriuje „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“ padaryti šie pakeitimai: informacija apie pacientų, kuriems diagnozuotas bipolinis sutrikimas, staigaus perėjimo prie depresijos riziką buvo perkelta į atskirą poskyrį, kuriame taip pat rekomenduota atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos, kuriems kyla didelė rizika. Poskyryje „Ekstrapiramidiniai simptomai“ pateikta informacija buvo dar labiau išplėtotą, į ją įtraukiant ūmios distonijos ir akatizijos simptomus ir nurodant laiką, per kurį šie reiškiniai išsivysto. Be to, stebėjimo tyrimai nuosekliai patvirtina didesnę nei įprastą senyvų haloperidolio vartotojų mirtingumą – didžiausia mirties rizika vartojant haloperidolį iškyla per pirmas 30 dienų ir išlieka bent 6 mėnesius. Taip pat atsargumo priemonių rekomenduojama imtis Haldol skiriant pacientams, kuriems jau diagnozuota hiperprolaktinemija, taip pat pacientams, kuriems įtariamas nuo prolaktino priklausomas navikas.

Kadangi fermentai CYP3A4 ir (ne taip aktyviai) CYP2D6 dalyvauja metabolizuojant haloperidolį, tuo pat metu vartojant CYP3A4 ir (arba) CYP2D6 inhibitorių, haloperidolio koncentracija plazmoje gali padidėti 20–40 proc., nors kai kuriais atvejais buvo pranešta apie iki 100 proc. padidėjusią šio

vaisto koncentraciją; ši informacija pateikta 4.5 skyriuje „Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika“.

4.6 skyrius buvo suderintas ir, vadovaujantis preparato charakteristikų santraukos rengimo gairėmis, atitinkama informacija buvo pateikta atskiruose poskyriuose „Nėštumas“, „Žindymas“ ir „Vaisingumas“.

4.8 skyrius „Nepageidaujamas poveikis“ buvo papildytas šalutiniu reiškiniu angioedema, o į 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“ buvo įtraukta papildoma informacija apie pagal pykinimo ir vėmimo gydymo ir profilaktikos indikaciją vartojamo švirkščiamo haloperidolio veikimo lokalizaciją.

Į 5.2 skyrių „Farmakokinetinės savybės“ įtrauktas teiginys, kad atvirkštinės haloperidolio konversijos galimybės negalima visiškai atmesti, nors kiekybiškai įvertinti redukuoto haloperidolio atvirkštinės oksidacijos į haloperidolį poveikio haloperidolio pusėjimo trukmei, klirensui ir veikimui neįmanoma. Patariama, kad pavieniais atvejais galima apsvarstyti galimybę iširti haloperidolio koncentraciją.

Kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose buvo padaryti neesminiai pakeitimai. Vartotojui aktualūs preparato charakteristikų santraukos pakeitimai taip pat buvo įtraukti į pakuotės lapelį ir patvirtinti CHMP.

CHMP prašymu, šios procedūros metu konsultuotasi su mokslinių konsultacijų grupe (SAG) ir sveikatos priežiūros specialistų organizacijomis (SPSO).

SPSO pateikti klausimai daugiausia buvo susiję su klinicine indikacijų (4.1 skyrius) verte ir klinikinėje praktikoje taikytinomis dozavimo rekomendacijomis (4.2 skyrius), su haloperidolio vartojimo kontraindikacija dėl centrinės nervų sistemos slopinimo, taip pat su tuo, ar įmanoma apibrėžti centrinės nervų sistemos slopinimo dėl alkoholio ar kitų slopinančių vaistinių preparatų poveikio sunkumą (laipsnį) ir, ar yra konkrečių atvejų, kai turėtų būti uždrausta vartoti haloperidolį. Su Psichiatrijos SAG konsultuotasi dėl toliau nurodytų suaugusiųjų ir vaikų populiacijos indikacijų (4.1 skyrius) klinikinės vertės, taip pat dėl klinikinėje praktikoje taikytinų dozavimo rekomendacijų (4.2 skyrius):

- šizofrenijos gydymas vaikų populiacijoje;
- su demencija susiję psichozės simptomai, agresija ir ažitacija;
- ūmaus apsinuodijimo alkoholiu gydymas;
- tiko sutrikimai, įskaitant Tureto sindromą;
- autizmu sergantiems arba įvairiapusių vystymosi sutrikimų turintiems vaikams pasireiškiantys nuolatinės agresijos simptomai.

Atlikdamas vertinimą, CHMP atsižvelgė į šių klausimų aptarimą SPSO ir Psichiatrijos SAG bei jų padarytas išvadas šiais klausimais, ir ši informacija įtraukta į atitinkamus pirmiau minėtus skyrius.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnyje numatytą kreipimąsi dėl Haldol ir susijusių pavadinimų;
- komitetas apsvarstė pranešime dėl Haldol ir susijusių pavadinimų nurodytus skirtumus, taip pat kitas preparato informacinių dokumentų dalis;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl suderintų preparato informacinių dokumentų. Be to, komitetas apsvarstė

sveikatos priežiūros specialistų organizacijų (SPSO) ir Psichiatrijos SAG, su kuriomis konsultuotasi, patarimus;

- komitetas sutarė dėl suderintų Haldol ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas priėjo prie išvados, kad Haldol ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Taigi, komitetas rekomenduoja keisti Haldol ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato informaciniai dokumentai išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.