

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Haldols, kura aktīvā viela ir haloperidols, ir butirofenona grupas antipsihotisks līdzeklis. Tas ir spēcīgs dopamīna 2. tipa centrālā receptora antagonists, kam ieteicamajās devās nepiemīt antihistamīnērgiska vai antiholīnērgiska iedarbība un ir ļoti neliela alfa 1 adrenerģiska iedarbība.

Haldols dažādās Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs ir reģistrēts ar daudzām atšķirīgām zāļu apraksta (*SmPC*) redakcijām. Dalībvalstīs pieņemtie lēmumi par iepriekš minētā produkta (un tā sinonīmisko nosaukumu zāļu) reģistrēšanu ir atšķirīgi, tāpēc Eiropas Komisija (EK) paziņoja Eiropas Zāļu aģentūras sekretariātam par oficiālu pārvērtēšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības dažādu valstu reģistrētajos zāļu aprakstos un tādējādi saskaņotu tos Eiropas Savienībā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātā zāļu apraksta kritiskais izvērtējums ir izklāstīts turpmāk.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pamatojoties uz visu pieejamo datu pārskatu, kā arī konsultējoties ar veselības aprūpes speciālistu organizācijām (*HCPO*) un zinātnisko padomdevēju grupu (*SAG*) psihiatrijas jomā *CHMP* iesaka zāļu aprakstu par haldola iekšķīgi lietojamajiem un injicējamajiem preparātiem rediģēt un harmonizēt turpmāk minētajā veidā.

Pārskatītās indikācijas:

Iekšķīgi lietojamajām zāļu formām:

- Šizofrēnijas un šizoafektīvu traucējumu ārstēšana.
- Akūta delīrija ārstēšana, ja ar zāļu lietošanu nesaistīta ārstēšana ir bijusi nesekmīga.
- Ārstēšana vidēju līdz smagu mānijas epizožu gadījumos, ja tās saistītas ar bipolāriem traucējumiem.
- Akūta psihomotorā uzbudinājuma ārstēšanai, ja tas saistīts ar psihotiskiem traucējumiem vai bipolāru traucējumu mānijas epizodēm.
- Pastāvīgas agresivitātes un psihotisko simptomu ārstēšana pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu Alcheimera demenci un vaskulāru problēmu izraisītu demenci, ja ar zāļu lietošanu nesaistīta ārstēšana ir bijusi nesekmīga un ir risks, ka pacients var apdraudēt sevi vai citus.
- Tiku, tostarp, Tureta sindroma ārstēšana pacientiem ar smagiem traucējumiem, ja apmācība, psiholoģiska korekcija un cita veida medikamentozā ārstēšana ir bijusi nesekmīga.
- Nelielas līdz vidēji smagas horejas (nekontrolētu kustību) ārstēšana pacientiem ar Hantingtona slimību, ja citi zāļu preparāti ir neefektīvi vai nav panesami.

Injicējamajām zāļu formām:

- Ar psihotiskiem traucējumiem vai bipolāru traucējumu mānijas epizodēm saistīta smaga akūta psihomotorā uzbudinājuma ātra kontrole, ja iekšķīgi lietojamo preparātu izmantošana nav piemērota.
- Akūta delīrija ārstēšana, ja ar zāļu lietošanu nesaistīta ārstēšana ir bijusi nesekmīga.

- Nelielas līdz vidēji smagas horejas (nekontrolētu kustību) ārstēšana pacientiem ar Hantingtona slimību, ja citi zāļu preparāti ir neefektīvi vai nav panesami un iekšķīgi lietojamo preparātu izmantošana nav piemērota.
- Atsevišķai vai kombinētai profilaksei pacientiem ar vidēju vai augstu pēcoperācijas nelabuma un vemšanas risku, ja citi zāļu preparāti ir neefektīvi vai nav panesami.
- Sliktas dūšas un vemšanas kombinētā ārstēšana pēc operācijām, ja citi zāļu preparāti ir neefektīvi vai nav panesami.

Pediātriskām indikācijām apstiprināti tikai iekšķīgi lietojami preparāti turpmāk minētajiem ārstēšanas veidiem:

- Šizofrēnija pusaudžiem 13 līdz 17 gadu vecumā, ja cita veida medikamentoza ārstēšana ir bijusi nesekmīga vai nav panesama.
- Pastāvīga, smaga agresivitāte bērniem un pusaudžiem 6 līdz 17 gadu vecumā ar autismu vai pervazīviem attīstības traucējumiem, ja citi ārstēšanas veidi ir bijuši nesekmīgi vai nav panesami.
- Tiku, tostarp, Tureta sindroma ārstēšana bērniem un pusaudžiem 10 līdz 17 gadu vecumā ar smagiem traucējumiem, ja apmācība, psiholoģiska korekcija un cita veida medikamentoza ārstēšana ir bijusi nesekmīga.

Attiecībā uz devām zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā precizēts, kādas ir sākotnējās un maksimālās devas katrai indikācijai visām pacientu grupām – pieaugušajiem, gados vecākiem cilvēkiem un bērniem. Saskaņots, ka maksimālajai devai gados vecākiem cilvēkiem vajadzētu būt 5 mg dienā, bet lielākas devas izrakstīšanu var apsvērt tikai pacientiem, kas panes lielākas devas, un pēc pacienta individuālā ieguvumu/riska profila atkārtotas novērtēšanas. Pacientiem ar aknu bojājumiem ieteicams sākotnējo devu samazināt uz pusi, jo haloperidola vielmaiņa aknās ir ļoti intensīva. Arī pacientiem ar smagu nieru mazspēju var būt nepieciešama sākotnējās devas samazināšana, turpmāk veicot attiecīgus pielāgojumus.

Arī 4.3. apakšpunktā ir veikti grozījumi, iekļaujot kontrindikāciju izklāstu par haloperidola kardiotoxiskas iedarbības risku. Lietošanas kontrindikācijas bērniem līdz triju gadu vecumam un sievietēm zīdīšanas laikā nebija iekļautas, jo nebija pieejami atbilstoši dati šādu kontrindikāciju noteikšanai. Uz 4.4. apakšpunktu pārcelts vienlaicīgas lietošanas kontrindikāciju piemēru saraksts, lai medikācijai, kuram ir tiesības izrakstīt recepti, būtu pieejama nepieciešamā informācija par divu vai vairāku QT intervālu paildzinošo antipsihotisko līdzekļu papildu radītā QT paildzinājuma risku.

4.4. apakšpunktā "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā" iekļautās izmaiņas: risks, ka pacientu grupai ar bipolāriem traucējumiem stāvoklis var strauji pārslēgties uz depresīvu, ir pievienots atsevišķas apakšsadaļas veidā, iekļaujot arī padomu pacientus rūpīgi uzraudzīt, īpašu uzmanību veltot paaugstināta riska grupai. Informācija ekstrapiramidālo simptomu apakšsadaļā ir pilnveidota, iekļaujot akūtas distonijas un akatīzijas simptomus un to izpaušanās laiku.

Novērojumu pētījumu rezultātos pastāvīgi tiek iekļauti ziņojumi par pieaugošu mirstību gados vecākiem haloperidola lietotājiem – lielākais mirstības risks, lietojot haloperidolu, bija pirmajās 30 dienās, un tas saglabājās vismaz sešus mēnešus. Haldola piesardzīga lietošana ir ieteicama arī pacientiem, kuriem iepriekš bijusi hiperprolaktinēmija, un pacientiem, kam iespējama prolaktīnatarīgu audzēju veidošanās.

Tā kā haloperidola vielmaiņā ir iesaistīts citohroms P450 3A4 (*CYP3A4*) un, mazākā mērā, citohroms P450 2D6 (*CYP2D6*), haloperidola iespējamais koncentrācijas palielinājums plazmā, ja to lieto kopā ar *CYP3A4* un/vai *CYP2D6* inhibitoru, var būt no 20 līdz 40 %, lai gan dažos gadījumos ir

ziņots pat par 100 % palielinājumu, un informācija par šāda veida ietekmi ir pievienota 4.5. apakšpunktā "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi".

4.6. apakšpunkts ir saskaņots, un tajā atbilstoši zāļu apraksta vadlīnijām atsevišķu apakšsadaļu veidā ir iekļauta informācija par grūtniecību, barošanu ar krūti un fertilitāti.

4.8. apakšpunkts "Nevēlamās blakusparādības" ir papildināts ar informāciju par angioneirotisko tūsku, un 5.1. apakšpunktā "Farmakodinamiskās īpašības" ir iekļauta papildu informācija par injicējamā haloperidola darbības vietu sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanā un profilaksē.

5.2. apakšpunktā "Farmakokinētiskās īpašības" ir iekļauts paziņojums, ka nevar pilnībā izslēgt pārveidošanos atpakaļ par haloperidolu, lai gan nav iespējams novērtēt reducētā haloperidola atgriezeniskās oksidēšanās par haloperidolu kvantitatīvos rādītājus – haloperidola pussadalīšanās laiku, tīrību un aktivitāti. Ieteikts apsvērt iespēju individuālos gadījumos veikt haloperidola koncentrācijas mērījumus.

Pārējos zāļu apraksta apakšpunktos ir veiktas nebūtiskas izmaiņas. Zāļu aprakstā veiktās izmaiņas, kas attiecas uz lietotāju, jāiekļauj arī lietošanas instrukcijā un jāapstiprina CHMP.

Konsultācijas ar SAG un HCPO notika šīs procedūras norises laikā pēc CHMP pieprasījuma.

HCPO nosūtītie jautājumi galvenokārt bija saistīti ar indikāciju klīnisko vērtību (4.1. apakšpunkts) un klīniskajā praksē ieteicamajām devām (4.2. apakšpunkts), kā arī ar haloperidola kontraindikācijām saistībā ar centrālās nervu sistēmas nomākumu un iespēju definēt alkohola un citu nomācošo zāļu izraisītā centrālās nervu sistēmas nomākuma smagumu/pakāpi, un vai ir iespējami īpaši gadījumi, kuros haloperidola lietošana būtu kontraindicējama. Konsultācijas ar zinātnisko padomdevēju grupu (SAG) psihiatrijas jomā tika veiktas par turpmāk minēto indikāciju pieaugušajiem un bērniem klīnisko vērtību (4.1. apakšpunkts), kā arī klīniskajā praksē ieteicamajām devām (4.2. apakšpunkts):

- Šizofrēnijas ārstēšana bērnu mērķgrupai.
- Ar demenci saistīts uzbudinājums, agresija un psihotiski simptomi.
- Akūtas alkohola intoksikācijas ārstēšana
- Tiki, tostarp, Tureta sindroms
- Pastāvīgas agresivitātes simptomi bērniem, kuri slimo ar autismu vai pervazīviem attīstības traucējumiem

CHMP novērtējumā ņemti vērā apspriedēs ar HCPO un SAG psihiatrijas jomā iegūtie rezultāti un secinājumi, un tie ir iekļauti attiecīgajos iepriekš minētajos apakšpunktos.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja izskatīja paziņojumu par pārvērtēšanu atbilstoši Direktīvas 2001/83/EEK 30. pantam haldolam un tā sinonīmisko nosaukumu zālēm;
- Komiteja ņēma vērā atšķirības, kuras konstatētas paziņojumā par haldolu un tā sinonīmisko nosaukumu zālēm, kā arī pārējā apakšpunkta zāļu aprakstā.
- Komiteja izskatīja datu kopumu, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis kā pamatojumu ierosinātā zāļu apraksta saskaņošanai. Papildus iepriekš minētajam komiteja

ņēma vērā ieteikumus, ko sniedza konsultējošās veselības aprūpes speciālistu organizācijas (*HCPO*) un zinātniskā padomdevēju grupa (*SAG*) psihiatrijas jomā.

- Komiteja apstiprināja saskaņoto zāļu aprakstu par haldolu un tā sinonīmisko nosaukumu zālēm.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja secināja, ka haldola un tā sinonīmisko nosaukumu zālēm zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc Komiteja ieteica veikt izmaiņas haldola un tā sinonīmisko nosaukumu zāļu Kopienas reģistrācijas apliecībās, grozot III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu (skatīt I pielikumu).