

## **Anness II**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Haldol, li fih is-sustanza attiva haloperidol, huwa antipsikotiku li jappartjeni għall-grupp butyrophenone. Huwa antagonista ċentrali potenti ta' riċettur dopaminergiku tat-tip 2 u, f'dożi rakkomandati, ma għandu ebda attività antistaminergika jew antikolinergika, filwaqt li għandu attività adrenergika minima ta' alfa 1.

Haldol Decanoate kien approvat fuq livell nazzjonali fl-Unjoni Ewropea (UE) b'ħafna differenzi fil-formulazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC), fid-diversi Stati Membri. Minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-Istati Membri fir-rigward tal-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq (u l-ismijiet assoċjati tiegħu), il-Kummissjoni Ewropea (KE) nnotifikat lis-Segretarjat tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu riżolti d-diverġenzi fost l-SmPCs approvati fuq livell nazzjonali u b'hekk jiġu armonizzati l-SmPCs diverġenti tagħha madwar l-UE kollha.

Valutazzjoni kritika tal-SmPC armonizzati proposti mill-MAH hija diskussa hawn taħt.

## **Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP**

Abbażi tar-rieżami tad-data kollha disponibbli, il-konsultazzjonijiet mal-Organizzazzjonijiet ta' Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (HCPOs) u mal-Grupp Konsultattiv Xjentifiku (SAG) fil-Psikjatrija, is-CHMP irrakkomanda r-reviżjonijiet li ġejjin għall-armonizzazzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott għall-formulazzjonijiet orali u injettabbli ta' Haldol.

L-indikazzjonijiet riveduti huma:

Għall-formulazzjonijiet orali:

- Il-kura ta' skizofrenija u disturb skizoaffettiv.
- Il-kura akuta ta' delirju meta tkun falliet il-kura mhux farmakoloġika.
- Il-kura ta' episodji moderati sa severi ta' manija assoċjati ma' disturb bipolari I.
- Il-kura ta' aġitazzjoni psikomotorja akuta assoċjata ma' disturb psikotiku jew episodji ta' manija ta' disturb bipolari I.
- Il-kura ta' sintomi psikotiċi u ta' aggressjoni persistenti f'pazjenti b'demenzja ta' Alzheimer moderata sa severa meta tkun falliet il-kura farmakoloġika u meta jkun hemm riskju ta' ħsara għall-pazjent jew għal oħrajn.
- Il-kura ta' disturbi li jinvolvu tgħawwiġ involontarju tal-muskoli, l-aktar tal-wiċċ, inkluża s-sindrome Tourette, f'pazjenti b'indeboliment sever wara li tkun falliet il-kura edukattiva, psikoloġika u kwalunkwe kura farmakoloġika oħra.
- Il-kura ta' korea ħafifa sa moderata fil-marda ta' Huntington, meta prodotti mediċinali oħrajn ikunu ineffettivi jew mhux ittollerati.

Għall-formulazzjonijiet injettabbli:

- Il-kontroll rapidu ta' aġitazzjoni psikomotorja akuta gravi assoċjata ma' disturb psikotiku jew episodji ta' manija ta' disturb bipolari I meta t-terapija orali ma tkunx addattata.
- Il-kura akuta ta' delirju meta tkun falliet il-kura mhux farmakoloġika.
- Il-kura ta' korea ħafifa sa moderata fil-marda ta' Huntington, meta prodotti mediċinali oħrajn ikunu ineffettivi jew mhux ittollerati u meta t-terapija orali ma tkunx addattata.
- Profilassi unika jew f'kombinazzjoni f'pazjenti f'riskju moderat sa għoli ta' dardir u remettar wara operazzjoni, meta prodotti mediċinali oħrajn ikunu ineffettivi jew mhux ittollerati.

- Il-kura f'kombinazzjoni ta' dardir u remettar wara operazzjoni meta prodotti mediċinali oħrajn ikunu ineffettivi jew mhux ittollerati.

L-indikazzjonijiet pedjatriċi ġew maqbula biss għall-formulazzjonijiet orali għall-kura ta':

- Skizofrenija f'adoloxxenti fl-età ta' bejn 13 u 17-il sena meta kwalunkwe kura farmakoloġika oħra tkun falliet jew ma tkunx ittollerata.
- Aggressjoni severa u persistenti fi tfal u adoloxxenti fl-età ta' bejn 6 snin u 17-il sena b'awtiżmu jew disturbi mifruxa tal-iżvilupp meta kwalunkwe kura farmakoloġika oħra tkun falliet jew ma tkunx ittollerata.
- Disturbi li jinvolvu tgħawwiġ involontarju tal-muskoli, l-aktar tal-wiċċ, inkluża s-sindrome Tourette, fi tfal u adoloxxenti fl-età ta' bejn 10 snin u 17-il sena b'indeboliment sever wara li tkun falliet il-kura edukattiva, psikoloġika u kwalunkwe kura farmakoloġika oħra.

Fir-rigward tal-pożoloġija, is-sezzjoni 4.2 tal-SmPC, id-dożi inizjali u massimi ġew iċċarati u elenkati għal kull indikazzjoni, għall-popolazzjonijiet tal-pazjenti kollha - adulti, anzjani u pedjatriċi. Kien maqbul li d-doża massima f'pazjenti anzjani għandha tkun ta' 5 mg/jum, filwaqt li dożi oġhla għandhom jiġu kkunsidrati biss f'pazjenti li jkunu ttolleraw dożi oġhla u wara rivalutazzjoni tal-profil individwali ta' benefiċċju u riskju tal-pazjent. F'pazjenti b'indeboliment epatiku, huwa rakkomandat li d-doża inizjali titnaqqas bin-nofs, minħabba li l-haloperidol tiġi metabolizzata b'mod estensiv fil-fwied. Barra minn hekk, il-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jistgħu jkunu jirrikjedu doża inizjali aktar baxxa, b'aġġustamenti sussegwenti.

Is-sezzjoni 4.3 ġiet emendata wkoll sabiex tinkludi l-formulazzjoni relatata mal-kontraindikazzjoni ta' riskju kardjotossiku tal-haloperidol. Il-kontraindikazzjonijiet li jirrigwardjaw tfal ta' inqas minn 3 snin u nisa li qegħdin iredgħu ma ġewx inklużi minħabba n-nuqqas ta' data adegwata li tappoġġja dawn il-kontraindikazzjonijiet. Il-lista ta' eżempji ta' kombinazzjonijiet kontraindikati, meqjusa bħala essenzjali sabiex il-preskrizzur jiġi informat dwar ir-riskju ta' effetti fit-tul ta' QT addittiv ta' żewġ antipsikotiċi fit-tul jew aktar ta' QT, ġiet imcaqilqa għas-sezzjoni 4.4.

Fis-sezzjoni 4.4; Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu, ġew inklużi l-bidliet li ġejjin: ir-riskju ta' bidla rapida għal dipressjoni f'popolazzjonijiet ta' pazjenti b'disturb bipolari żdied taħt subintestatura separata, fejn ingħata wkoll il-parir sabiex issir superviżjoni mill-qrib tal-pazjenti u, b'mod partikolari, dawk f'riskju għoli. L-informazzjoni taħt is-subintestatura sintomi ekstrapiramidali ġiet elaborata aktar sabiex tinkludi s-sintomi u ż-żmien għal bidu ta' distonja akuta u akatizja. Barra minn hekk, l-istudji ta' osservazzjoni rrapportaw b'mod konsistenti żieda fil-mortalità ta' anzjani li jagħmlu użu minn haloperidol - l-oġhla riskju ta' mortalità b'haloperidol kien fl-ewwel 30 jum u jippersisti għal mill-inqas 6 xhur. Huwa rakkomandat li tingħata attenzjoni meta jintuża l-Haldol f'pazjenti b'iperprolaktinemija pre-eżistenti u f'pazjenti b'tumuri possibbli dipendenti fuq il-prolattina

Billi CYP3A4 u, sa ċertu punt inqas, CYP2D6 huma involuti fil-metaboliżmu ta' haloperidol, iż-żieda potenzjali fil-koncentrazzjonijiet ta' plazma fil-haloperidol meta jiġi koamministrat inibitur ta' CYP3A4 u/jew CYP2D6 tista' tvarja bejn 20 sa 40%, għalkemm f'xi każijiet, ġew irrapportati żidiet sa massimu ta' 100% u din żdiedet fis-sezzjoni 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni.

Is-sezzjoni 4.6 ġiet armonizzata u l-informazzjoni pprezentata taħt is-subintestaturi separati ta' Tqala, Treddiġh u Fertilità f'konformità mal-linja gwida tal-SmPC.

L-aŋġjoedema żdiedet fis-sezzjoni 4.8 Effetti mhux mixtieqa u informazzjoni addizzjonali dwar is-sit ta' azzjoni ta' haloperidol injettabbli fil-kura u l-profilassi tad-dardir u r-remettar ġiet inkluża fis-sezzjoni 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi.

Fis-sezzjoni 5.2 Proprjetajiet farmakokinetiċi ġiet inkluża dikjarazzjoni li l-konverżjoni lura għal haloperidol ma tistax tiġi eskluża għal kollox, għalkemm mhuwiex possibbli li jiġi kwantifikat ir-rwol tal-ossidazzjoni lura ta' haloperidol imnaqqsa għal nofs ħajja, ikklirjar u attività ta' haloperidol fuq haloperidol. Huwa rrakkomandat li l-kejl tal-konċentrazzjonijiet ta' haloperidol jista' jiġi kkunsidrat f'każijiet individwali.

Bidliet żgħar ġew inklużi fis-sezzjonijiet li baqa' tal-SmPC. Il-bidliet fl-SmPC, meta rilevanti għall-utent, kienu riflessi wkoll fil-PL u approvati mis-CHMP.

Il-konsultazzjonijiet mal-SAG u mal-HCPOs saru matul din il-proċedura fuq talba tas-CHMP.

Il-mistoqsijiet lill-HCPOs primarjament kellhom x'jaqsmu mal-valur kliniku tal-indikazzjonijiet (sezzjoni 4.1) u mar-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ fil-prattika klinika (sezzjoni 4.2), kif ukoll mal-kontraindikazzjoni għal haloperidol minħabba dipressjoni fis-sistema nervuża ċentrali u jekk kienx possibbli li jiġu definiti s-severità/il-grad tad-dipressjoni fis-sistema nervuża ċentrali minħabba l-alkoħol jew prodotti mediċinali dipressanti oħrajn u jekk hemmx każijiet speċifiċi fejn l-użu ta' haloperidol għandu jiġi kontraindikata. L-SAG fil-Psikjatrija ġie kkonsultat dwar il-valur kliniku tal-indikazzjonijiet adulti u pedjatriċi li ġejjin (sezzjoni 4.1), kif ukoll dwar ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ fil-prattika klinika (sezzjoni 4.2):

- Il-kura ta' skizofrenija fil-popolazzjoni pedjatrika
- Aġitazzjoni, aggressjoni u sintomi psikotiċi assoċjati mad-demenzja.
- Il-kura ta' intossikazzjoni akuta bl-alkoħol
- Disturbi li jinvolvu tgħawwiġ involontarju tal-muskoli, l-aktar tal-wiċċ, inkluża s-sindrome ta' Tourette
- Sintomi ta' aggressjoni persistenti fi tfal b'awtiżmu jew disturbi mifruxa tal-iżvilupp

Id-diskussjoni u l-konklużjonijiet milfuq mill-HCPOs u mill-SAG fil-Psikjatrija ittiehdu f'kunsiderazzjoni fl-evalwazzjoni mis-CHMP u huma riflessi fis-sezzjonijiet rilevanti msemmija hawn fuq.

## **Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Haldol u l-ismijiet assoċjati.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fin-notifika għal Haldol u l-ismijiet assoċjati, kif ukoll is-sezzjonijiet li baqa' tal-informazzjoni dwar il-prodott;
- Il-Kumitat irrieżamina t-totalità tad-data ppreżentata mill-MAH b'apport għall-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott. Barra minn hekk, il-kumitat ikkunsidra l-pariri tal-Organizzazzjonijiet ta' Professionisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (HCPOs) u tal-SAG fil-Psikjatrija li ġew ikkonsultati.
- Il-kumitat qabel ma' informazzjoni dwar il-prodott armonizzata għal Haldol u l-ismijiet assoċjati.

Fid-dawl tal-kunsiderazzjonijiet ta' hawn fuq, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Haldol u l-ismijiet assoċjati għadu favorevoli, soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom l-informazzjoni dwar il-prodott ġiet stabbilita fl-Anness III għal Haddol u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I).