

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Haldol, ki vsebuje zdravilno učinkovino haloperidol, je antipsihotik, ki spada v skupino butirofenonov. Je močan antagonist osrednjega dopaminskega receptorja tipa 2. V priporočenih odmerkih nima antihistaminergičnega ali antiholinergičnega delovanja in ima minimalno adrenergično delovanje alfa 1.

Haldol je bil odobren na nacionalni ravni v Evropski uniji (EU) z mnogimi razlikami v besedilu povzetka glavnih značilnosti zdravila v posameznih državah članicah. Zaradi razhajajočih se nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z odobritvijo zgoraj navedenega zdravila (in povezanih imen), je Evropska komisija obvestila sekretariat Evropske agencije za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES z namenom razrešitve razhajanj med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila in uskladitve razhajajočih se informacij po vsej EU.

V nadaljevanju je obravnavana kritična ocena usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov ter posvetovanja z organizacijami zdravstvenih delavcev in znanstveno svetovalno skupino za psihiatrijo je odbor CHMP predlagal naslednje popravke za uskladitev informacij o zdravilu Haldol v formulacijah za peroralno uporabo in injiciranje.

Popravljenе indikacije so:

Za peroralne formulacije:

- zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne motnje;
- akutno zdravljenje delirija, če nefarmakološko zdravljenje ni uspelo;
- zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo I;
- zdravljenje akutne psihomotorične agitacije, povezane s psihotično motnjo ali z maničnimi epizodami bipolarnе motnje I;
- zdravljenje perzistentne agresivnosti in psihotičnih simptomov pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo demenco in vaskularno demenco, če nefarmakološko zdravljenje ni uspelo ali obstaja tveganje poškodovanja sebe ali drugih;
- zdravljenje motnje tikov, vključno s Tourettovim sindromom, pri bolnikih s hudo okvaro po neuspešnih izobraževalnih, psiholoških in drugih farmakoloških zdravljenjih;
- zdravljenje blage do zmerne horee pri Huntingtonovi bolezni, če druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnik ne prenaša.

Za formulacije za injiciranje:

- hitro obvladanje akutne psihomotorične agitacije, povezane s psihotično motnjo ali z maničnimi epizodami bipolarnе motnje I, če peroralno zdravljenje ni primerno;
- akutno zdravljenje delirija, če nefarmakološko zdravljenje ni uspelo;
- zdravljenje blage do zmerne horee pri Huntingtonovi bolezni, če druga zdravila niso učinkovita, jih bolnik ne prenaša ali peroralno zdravljenje ni primerno;

- posamezna ali kombinirana profilaksa pri bolnikih z zmernim do visokim tveganjem za pooperativno siljenje na bruhanje in bruhanje, če so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša;
- kombinirano zdravljenje pooperativnega siljenja na bruhanje in bruhanja, če so druga zdravila neučinkovita ali jih bolnik ne prenaša.

Pediatrične indikacije so usklajene le za peroralne formulacije za zdravljenje:

- shizofrenije pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let, če druga farmakološka zdravljenja niso bila uspešna ali pa jih bolnik ne prenaša;
- perzistentne, hude agresije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, z avtizmom ali prodorno razvojno motnjo, če druge oblike zdravljenja niso bile uspešne ali pa jih bolnik ne prenaša;
- motnje tikov, vključno s Tourettovim sindromom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do 17 let, s hudo okvaro po neuspešnih izobraževalnih, psiholoških in drugih farmakoloških zdravljenjih.

Kar zadeva odmerjanje, sta bila v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila pojasnjena začetni in največji odmerek za vsako indikacijo za vse populacije bolnikov — odrasle, starejše in pediatrične. Dogovorjeno je bilo, da bi moral biti največji odmerek pri starejših bolnikih 5 mg/dan, medtem ko se večji odmerki upoštevajo le pri bolnikih, ki so prenesli večje odmerke, in po ponovni oceni bolnikovega razmerja med koristmi in tveganjem. Pri bolnikih z jetrno okvaro je priporočljivo prepoloviti začetni odmerek, saj se haloperidol obsežno presnavlja v jetrih. Tudi pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je morda potreben manjši začetni odmerek z naknadnimi prilagoditvami.

Poglavje 4.3 je bilo spremenjeno, da vključuje tudi besedilo v zvezi s kontraindikacijo glede tveganja kardiotsičnosti haloperidola. Kontraindikacije, ki se nanašajo na otroke, mlajše od 3 let, in doječe matere, niso bile vključene zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov za podporo takim kontraindikacijam. Seznam primerov kontraindiciranih kombinacij, ki se štejejo za bistvene za informiranost zdravnika o tveganju aditivnega učinka podaljševanja intervala QT dveh ali več antipsihotikov, ki podaljšujejo interval QT, je premaknjen v poglavje 4.4.

V poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi so bile vključene naslednje spremembe: v ločeno podpoglavje sta bila dodana tveganje hitrega prehoda v depresijo v skupini bolnikov z bipolarno motnjo ter nasvet glede strožjega nadzora nad bolniki, zlasti tistimi z visokim tveganjem. Informacije pod podnaslovom o ekstrapiramidnih simptomih so bile dopolnjene s simptomi in časom do pojava akutne distonije in akatizije. Poleg tega so opazovalne študije dosledno poročale o večji umrljivosti pri starejših uporabnikih haloperidola. Največje tveganje umrljivosti zaradi haloperidola je bilo v prvih 30 dneh in je trajalo najmanj 6 mesecev. Previdnost je priporočljiva tudi pri uporabi zdravila Haldol pri bolnikih z obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih s sumom na tumorje, odvisne od prolaktina.

Ker CYP3A4 in v manjši meri tudi CYP2D6 sodelujeta pri presnovi haloperidola, je morebitno povečanje koncentracije haloperidola v plazmi ob sočasni uporabi zaviralca CYP3A4 in/ali CYP2D6 v razponu od 20 do 40 %, čeprav so v nekaterih primerih ugotovili povečanje do 100 %. To je bilo dodano v poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij.

Poglavje 4.6 je bilo usklajeno in informacije so bile predstavljene v ločenih podpoglavjih Nosečnost, Dojenje in Plodnost v skladu s smernico o povzetku glavnih značilnosti zdravila.

V poglavje 4.8 Neželeni učinki je bil dodan angioedem, v poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti pa dodatne informacije o mestu delovanja haloperidola za injiciranje za zdravljenje in preprečevanje siljenja na bruhanje in bruhanja.

V poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti je bila dodana izjava, da pretvorbe nazaj v haloperidol ni mogoče povsem izključiti, čeprav ni mogoče kvantitativno opredeliti vloge povratne oksidacije reduciranega haloperidola v haloperidol na razpolovno dobo, očistek in aktivnost haloperidola. Priporočljivo je, da se lahko v posameznih primerih izvede merjenje koncentracij haloperidola.

V preostale dele povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile vključene manjše spremembe. Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki so pomembne za uporabnika, so bile prenesene tudi v navodilo za uporabo in potrjene s strani odbora CHMP.

Na zahtevo odbora CHMP so bila v tem postopku opravljena posvetovanja z znanstveno svetovalno skupino in organizacijami zdravstvenih delavcev.

Vprašanja za organizacije zdravstvenih delavcev so se v glavnem nanašala na klinični pomen indikacij (poglavje 4.1) in priporočila za odmerjanje v klinični praksi (poglavje 4.2), kontraindikacije za haloperidol zaradi depresije centralnega živčnega sistema, ali je mogoče določiti resnost/stopnjo depresije centralnega živčnega sistema zaradi alkohola ali drugih depresijskih zdravil, in ali obstajajo posebni primeri, v katerih je treba uporabo haloperidola kontraindicirati. Izvedeno je bilo posvetovanje z znanstveno svetovalno skupino za psihiatrijo o klinični vrednosti upoštevanja naslednjih indikacij za odrasle in pediatrične bolnike (poglavje 4.1) ter o priporočilih za odmerjanje v klinični praksi (poglavje 4.2):

- zdravljenje shizofrenije pri otrocih;
- vznemirjenost, agresivnost in psihotični simptomi, povezani z demenco;
- zdravljenje akutne zastrupitve z alkoholom;
- motnje tikov, vključno s Tourettovim sindromom;
- simptomi perzistentne agresivnosti pri otrocih z avtizmom in prodornimi motnjami v razvoju.

Razprava in sklepi organizacij zdravstvenih delavcev in znanstvene svetovalne skupine za psihiatrijo so bili upoštevani pri oceni odbora CHMP in se odražajo v ustreznih poglavjih zgoraj.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Haldol in povezana imena;
- odbor je obravnaval razlike, ugotovljene v obvestilu za zdravilo Haldol in povezana imena, ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor CHMP je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Poleg tega je odbor upošteval nasvet iz posvetovanj organizacij zdravstvenih delavcev in svetovalne skupine za psihiatrijo;
- odbor se je strinjal z usklajenimi informacijami o zdravilu Haldol in povezanih imenih.

Odbor je glede na zgoraj navedeno menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Haldol in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor je posledično priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Haldol in povezanimi imeni, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I).