

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Haldol, som innehåller den aktiva substansen haloperidol, är ett antipsykotiskt läkemedel inom gruppen butyrofenoner. Det är en potent central dopamin typ 2-receptorantagonist, utan antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet och med minimal alfa 1-adrenerg aktivitet vid de rekommenderade doserna.

Haldol har godkänts nationellt inom EU med många skillnader i ordalydelsen i produktresumén i de olika medlemsstaterna. De avvikande nationella beslut som EU-länderna fattat för att godkänna denna produkt (och dess associerade namn) ledde till att Europeiska kommissionen informerade Europeiska läkemedelsmyndighetens sekretariat om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna och därigenom harmonisera de avvikande produktresuméerna inom EU.

En kritisk utvärdering av den harmoniserade produktresumé som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning diskuteras nedan.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Baserat på granskningen av alla tillgängliga data, samråden med vårdpersonalsorganisationerna och den vetenskapliga rådgivande gruppen för psykiatri, rekommenderade CHMP följande revideringar för att harmonisera produktinformationen för Haldol orala och injicerbara beredningar.

De reviderade indikationerna är:

För de orala beredningarna:

- Behandling av schizofreni och schizoaffektiv störning.
- Akut behandling av delirium när icke-farmakologiska behandlingar har misslyckats.
- Behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär I-sjukdom.
- Behandling av akut psykomotorisk agitation i samband med psykotisk sjukdom eller maniska episoder av bipolär I-sjukdom.
- Behandling av ihållande aggression och psykotiska symtom hos patienter med måttlig till allvarlig Alzheimers demens och vaskulär demens när icke-farmakologiska behandlingar har misslyckats och när det finns risk för att patienten eller andra skadas.
- Behandling av tics, inräknat Tourettes syndrom, hos patienter med allvarligt nedsatt funktion efter att pedagogiska, psykologiska och andra farmakologiska behandlingar har misslyckats.
- Behandling av lindrig till måttlig korea vid Huntingtons sjukdom, när andra läkemedel är ineffektiva eller inte tolereras.

För de injicerbara beredningarna:

- Snabb kontroll av allvarlig akut psykomotorisk agitation i samband med psykotisk sjukdom eller maniska episoder av bipolär I-sjukdom när oral behandling inte är lämplig.
- Akut behandling av delirium när icke-farmakologiska behandlingar har misslyckats.
- Behandling av lindrig till måttlig korea vid Huntingtons sjukdom, när andra läkemedel är ineffektiva eller inte tolereras och oral behandling inte är lämplig.
- Profylax, ensamt eller i kombination, till patienter med måttlig till hög risk för postoperativt illamående och kräkning, när andra läkemedel är ineffektiva eller inte tolereras.

- Kombinationsbehandling av postoperativt illamående och kräkning när andra läkemedel är ineffektiva eller inte tolereras.

Pediatrika indikationer godtogs endast för de orala beredningarna för behandling av

- schizofreni hos ungdomar mellan 13 och 17 år när andra farmakologiska behandlingar har misslyckats eller inte tolereras,
- ihållande, svår aggression hos barn och ungdomar mellan 6 och 17 år med autism eller autismspektrumtillstånd, när andra behandlingar har misslyckats eller inte tolereras,
- tics, inräknat Tourettes syndrom, hos barn och ungdomar mellan 10 och 17 år med allvarligt nedsatt funktion efter att pedagogiska, psykologiska och andra farmakologiska behandlingar har misslyckats.

Vad gäller doseringen i avsnitt 4.2 i produktresumén har de initiala och maximala doserna förtydligats och listats för varje indikation och för alla patientpopulationer – vuxna, äldre och pediatrika patienter. Det bestämdes att den maximala dosen till äldre patienter ska vara 5 mg/dag, medan högre doser bara ska övervägas till patienter som har tolererat högre doser och efter förnyad bedömning av patientens individuella nytta-riskprofil. Hos patienter med leverinsufficiens rekommenderas det att den initiala dosen halveras eftersom haloperidol genomgår omfattande metabolisering i levern. Dessutom kan patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion behöva en lägre initial dos, med senare justeringar.

Avsnitt 4.3 ändrades även till att innefatta ordalydelsen för kontraindikationen kardiotoxisk risk av haloperidol. Kontraindikationer för barn under 3 år och ammande kvinnor ingår inte till följd av bristen på lämpliga data till stöd för sådana kontraindikationer. Listan över exempel på kontraindicerade kombinationer som ansågs viktiga för att informera förskrivaren om risken för en additiv effekt av QT-förlängning hos två eller fler QT-förlängande antipsykotika, flyttades till avsnitt 4.4.

I avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, har följande ändringar lagts in: risken för snabb växling till depression i patientpopulationer med bipolär sjukdom har lags till under en separat underrubrik, med tillägg av rådet att noga övervaka patienterna och särskilt patienter som löper hög risk. Informationen under underrubriken extrapyramidala symtom vidareutvecklades till att innefatta symtomen på och tiden till debuten av akut dystoni och akatysi. Vidare har observationsstudier genomgående rapporterat en ökad mortalitet hos äldre användare av haloperidol – den högsta mortalitetsrisken med haloperidol förelåg under de första 30 dagarna och kvarstår i minst 6 månader. Försiktighet rekommenderas även vid användning av Haldol till patienter med redan befintlig hyperprolaktinemi och till patienter med möjliga prolaktin-beroende tumörer.

Eftersom CYP3A4 och i mindre grad CYP2D6 medverkar i metaboliseringen av haloperidol kan den potentiella ökningen av plasmakoncentrationerna av haloperidol vid samadministrering av en CYP3A4- och/eller CYP2D6-hämmare variera mellan 20 procent och 40 procent, även om ökningarna upp till 100 procent har rapporterats i vissa fall. Detta har lagts till i avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Avsnitt 4.6 har harmoniserats och informationen under de separata underrubrikerna Fertilitet, graviditet och amning presenterats i enlighet med riktlinjen för produktresuméer.

Angioödem har lags till i avsnitt 4.8 Biverkningar, och ytterligare information om verkningsplatsen för injicerbart haloperidol vid behandling och profylax av illamående och kräkningar har lags till i avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.

I avsnitt 5.2, Farmakokinetiska egenskaper, har en kommentar lagts till om att omvandling tillbaka till haloperidol inte helt kan uteslutas, även om det inte är möjligt att kvantifiera inflytandet av oxidering

av reducerat haloperidol tillbaka till haloperidol på haloperidols halveringstid, clearance och aktivitet. Mätning av koncentrationerna av haloperidol bör övervägas i enskilda fall.

Mindre ändringar har gjorts i de återstående avsnitten i produktresumén. Ändringarna i produktresumén, när de är relevanta för användaren, har även återgetts i bipacksedeln och godkänts av CHMP.

Samråd med den vetenskapliga rådgivande gruppen och vårdpersonalsorganisationerna genomfördes under detta förfarande på CHMP:s begäran.

Frågorna till vårdpersonalsorganisationerna gällde främst det kliniska värdet av indikationerna (avsnitt 4.1) och doseringsrekommendationerna i klinisk praxis (avsnitt 4.2), samt kontraindikationen för haloperidol på grund av depression av centrala nervsystemet, och om det var möjligt att definiera svårighetsgraden/graden av depression av centrala nervsystemet till följd av alkohol eller andra dämpande läkemedel, liksom om det finns specifika fall där användningen av haloperidol bör vara kontraindicerad. Den vetenskapliga rådgivande gruppen för psykiatri rådfrågades om det kliniska värdet av följande vuxenindikationer och pediatrika indikationer (avsnitt 4.1) samt om doseringsrekommendationerna i klinisk praxis (avsnitt 4.2):

- Behandling av schizofreni i den pediatrika populationen.
- Agitation, aggression och psykotiska symtom i samband med demens.
- Behandling av akut alkoholförgiftning.
- Tics, inräknat Tourettes syndrom.
- Symtom på ihållande aggression hos barn med autism eller autismspektrumtillstånd.

Diskussionen och slutsatserna inom vårdpersonalsorganisationerna och den vetenskapliga rådgivande gruppen för psykiatri beaktades i CHMP:s utvärdering, och återges i de relevanta avsnitten ovan.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för Haldol och associerade namn.
- Kommittén beaktade de avvikelser som hade identifierats i anmälan för Haldol och associerade namn, liksom de återstående avsnitten i produktinformationen.
- Kommittén granskade samtliga data som har lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen. Dessutom beaktade kommittén råden från de anlitade vårdpersonalsorganisationerna och den vetenskapliga rådgivande gruppen för psykiatri.
- Kommittén enades om en harmoniserad produktinformation för Haldol och associerade namn.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för Haldol och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de avtalade ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar följaktligen ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktinformationen återfinns i bilaga III för Haldol och associerade namn (se bilaga I).