

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Haldol Decanoate, der er en ester af haloperidol og decansyre, er et antipsykotisk depotlægemiddel, der tilhører butyrophenon-gruppen. Det aktive stof, haloperidol, er en potent central dopamin type 2-receptorantagonist, der ikke har nogen antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet, og som har en minimal alfa 1-adrenerg aktivitet. Efter intramuskulær injektion frigives Haldol Decanoate gradvist fra muskelvævet, hvorefter det hydrolyseres langsomt til frit haloperidol, der går ind i det systemiske kredsløb.

Haldol Decanoate er godkendt nationalt i EU, og der er mange forskelle i ordlyden af produktresuméerne i de forskellige medlemsstater. På grund af de divergerende nationale afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af det ovennævnte produkt (og relaterede navne), foretog Europa-Kommissionen en officiel indbringelse for Det Europæiske Lægemiddelagenturs sekretariat i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for at få løst uoverensstemmelserne mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere produktresuméerne i EU.

Nedenfor følger en kritisk vurdering af de harmoniserede produktresuméer, som indehaveren af markedsføringstilladelse har foreslået.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Baseret på gennemgangen af alle tilgængelige data og efter samråd med de sundhedsfaglige organisationer anbefalede CHMP følgende ændringer for at harmonisere produktinformationen for Haldol Decanoate og relaterede navne.

Den endelige vedtagne indikation for Haldol Decanoate er vedligeholdelsesbehandling af skizofreni og skizoaffektiv lidelse hos voksne patienter, der aktuelt er stabiliseret med oralt haloperidol.

Forslaget til ordlyden vedrørende dosering i pkt. 4.2 er blevet revideret i forhold til skifte fra oralt haloperidol, fortsættelse af behandling og supplerende med non-decanoat-haloperidol op til den maksimale orale dosis hos voksne og ældre. På grundlag af data fra kliniske undersøgelser, anbefalinger i behandlingsvejledninger og eksperthøringer, som indehaveren af markedsføringstilladelse og de sundhedsfaglige organisationer har gennemført, er der fundet dokumentation for en konverteringsfaktor på 10-15 ved skifte fra oralt haloperidol til det langtidsvirkende injicerbare Haldol Decanoate. Der er imidlertid ikke foreslået specifik vejledning vedrørende skift fra andre antipsykotika på grund af begrænsede data. Da den maksimale dosis oralt haloperidol hos ældre er 5 mg/dag, må den maksimale dosis haloperidoldecanoat, under anvendelse af konverteringsfaktoren på 15, ikke overstige 75 mg for en 4-ugers periode hos ældre, medmindre de allerede har fået høje doser haloperidol (oralt eller som decanoat) mod længerevarende skizofreni med acceptabel tolerabilitet. Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales det at halvere begyndelsesdosen, da haloperidol i vid udstrækning metaboliseres i leveren. Desuden kan patienter med svært nedsat nyrefunktion have behov for en lavere begyndelsesdosis med efterfølgende justering.

Da Haldol Decanoate er en injicerbar langtidsvirkende depotformulering, der anbefales til brug hver 4. uge, og for at undgå medicineringsfejl, hvor enten injicerbar haloperidol eller haloperidoldecanoat administreres ved en fejl, har indehaveren af markedsføringstilladelse forpligtet sig til at gennemføre en ekstra postmarketing-sikkerhedsanalyse efter afslutningen af artikel 30-indbringelsesproceduren, samtidig med at det vurderes, om der derefter er behov for at skifte lægemidlets navn.

Kontraindikationerne i pkt. 4.3 blev også ændret, idet ordlyden for kontraindikationen vedrørende kardiotoxisk risiko for haloperidol blev indføjet. Kontraindikationer vedrørende børn under 3 år og ammende kvinder blev ikke indføjet på grund af manglen på relevante data, der understøtter sådanne kontraindikationer. Listen over eksempler på kontraindicerede kombinationer, hvor det skønnes vigtigt,

at den ordinerende læge oplyses om risikoen for en additiv QT-forlængende virkning ved to eller flere QT-forlængende antipsykotika, blev flyttet til pkt. 4.4.

I pkt. 4.4, Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, blev følgende ændringer foretaget: Teksten i afsnittet om ekstrapyramidale symptomer blev udvidet, så den omfatter symptomer på og tid til debut for akut dystoni og akatisi. Derudover er der i observationelle undersøgelser konsekvent rapporteret om en øget mortalitet hos ældre haloperidol-brugere. Den højeste mortalitetsrisiko med haloperidol ses i løbet af de første 30 dage, idet risikoen varer ved i mindst 6 måneder. Forsigtighed tilrådes også ved brug af Haldol hos patienter med eksisterende hyperprolaktinæmi og hos patienter med mulige prolaktin-afhængige tumorer.

Da CYP3A4 og i mindre grad CYP2D6 er involveret i metaboliseringen af haloperidol, kan den potentielle stigning i plasmakoncentrationen af haloperidol ved samtidig administration af CYP3A4- og/eller CYP2D6-hæmmere være 20-40 %, idet der i nogle tilfælde er set stigninger på op til 100 %, og denne oplysning er derfor blevet tilføjet i pkt. 4.5, Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion.

Pkt. 4.6 er blevet harmoniseret, og oplysningerne anføres under den separate underoverskrift Graviditet, amning og fertilitet i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméet.

Der blev foretaget mindre ændringer i de øvrige punkter i produktresuméet. De ændringer i produktresuméet, der var relevante for brugeren, blev indført i indlægssedlen og godkendt af CHMP.

Der blev gennemført en høring af de sundhedsfaglige organisationer i forbindelse med denne procedure: Spørgsmålene til de sundhedsfaglige organisationer vedrørte primært dosisanbefalingerne i klinisk praksis (pkt. 4.2) samt kontraindikationen for haloperidoldecanoat på grund af undertrykkelse af centralnervesystemet, og hvorvidt det er muligt at definere sværhedsgraden/graden af undertrykkelse af centralnervesystemet som følge af alkohol eller andre CNS-undertrykkende lægemidler, og hvorvidt der er specifikke tilfælde, hvor brug af haloperidoldecanoat bør kontraindiceres.

Drøftelserne og de konklusioner, som de sundhedsfaglige organisationer traf, indgik i CHMP's endelige vurdering som beskrevet ovenfor. Den endelige vedtagne indikation kan ses ovenfor.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for Haldol Decanoate og relaterede navne
- Udvalget behandlede de uoverensstemmelser, der er konstateret i anmeldelsen vedrørende Haldol Decanoate og relaterede navne, samt de øvrige punkter i produktinformationen
- Udvalget gennemgik alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt til støtte for den foreslåede harmonisering af produktinformationen. Derudover tog udvalget hensyn til rådene fra de sundhedsfaglige organisationer.
- Udvalget vedtog en harmoniseret produktinformation for Haldol Decanoate og relaterede navne.

I lyset af ovenstående konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for Haldol Decanoate og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

Udvalget anbefalede som følge deraf ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktinformationen fremgår af bilag III for Haldol Decanoate og relaterede navne (se bilag I).