

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Haldol Decanoat, ein Ester von Haloperidol und Decansäure, ist ein Depot-Antipsychotikum aus der Gruppe der Butyrophenone. Bei dem Wirkstoff Haloperidol handelt sich um einen starken zentralen Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten, der in den empfohlenen Dosierungen keine antihistaminerge oder anticholinerge Wirkung und nur eine minimale alpha-1-adrenerge Wirkung hat. Nach intramuskulärer Injektion (i.m.) wird Haldol Decanoat allmählich aus dem Muskelgewebe freigesetzt und hydrolysiert langsam in freies Haloperidol, das in den großen Blutkreislauf gelangt.

Haldol Decanoat wurde in der EU auf nationaler Ebene zwischen den verschiedenen Mitgliedstaaten mit zahlreichen Unterschieden im Wortlaut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zugelassen. Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Zulassung des oben genannten Arzneimittels (und der zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission das Sekretariat der Europäischen Arzneimittel-Agentur von einem offiziellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu beseitigen und so die voneinander abweichenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in der gesamten EU zu harmonisieren.

Eine kritische Bewertung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird im Folgenden dargelegt.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Auf der Grundlage der Überprüfung aller verfügbaren Daten sowie der Konsultationen der Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe empfahl der CHMP folgende Änderung und Harmonisierung der Produktinformationen von Haldol Decanoat und zugehörige Bezeichnungen.

Das vereinbarte endgültige Anwendungsgebiet für Haldol Decanoat ist die Erhaltungstherapie von Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen bei erwachsenen Patienten, die derzeit mit Haloperidol zum Einnehmen stabil sind.

Der Vorschlag für den Wortlaut zur Dosierung in Abschnitt 4.2 wurde in Bezug auf den Wechsel von Haloperidol zum Einnehmen, die Fortsetzung der Behandlung und die Ergänzung durch Nicht-Decanoat-Haloperidol bis zur Höchstdosis bei Erwachsenen und älteren Menschen überarbeitet. Auf der Grundlage der Daten aus klinischen Prüfungen, Empfehlungen in den Leitlinien und Expertenkonsultationen durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und durch die Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe wird ein Umrechnungsfaktor von 10 bis 15 unterstützt, wenn von Haloperidol zum Einnehmen auf langwirkendes injizierbares Haldol Decanoat gewechselt wird. Allerdings wurde aufgrund der Begrenztheit der Daten keine spezifische Empfehlung für den Wechsel von anderen Antipsychotika vorgeschlagen. Bei einer Höchstdosis für Haloperidol zum Einnehmen bei älteren Menschen von 5 mg/Tag und einem Umrechnungsfaktor von 15 darf die Höchstdosis von Haloperidol Decanoat bei älteren Patienten 75 mg/4 Wochen nicht überschreiten, es sei denn die älteren Patienten haben bereits höhere Dosen von Haloperidol (zum Einnehmen oder Decanoat) zur Behandlung von langandauernder Schizophrenie bei akzeptabler Verträglichkeit erhalten. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird empfohlen, die Anfangsdosis zu halbieren, da Haloperidol weitgehend über die Leber verstoffwechselt wird. Auch Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz können eine niedrigere Anfangsdosis mit späteren Dosisanpassungen benötigen.

Da es sich bei Haldol Decanoat um eine injizierbare langwirkende Depot-Formulierung handelt, bei der eine Anwendung alle vier Wochen empfohlen wird, hat sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Vermeidung von Medikationsfehlern, bei denen entweder injizierbares Haloperidol oder Haloperidol Decanoat fälschlich verabreicht werden, dazu verpflichtet, nach Abschluss des Verfahrens nach Artikel 30 eine weitere Analyse der Sicherheit nach der

Markteinführung durchzuführen und zu beurteilen, ob Bedarf für eine nachfolgende Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels besteht.

Die Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 wurden ebenfalls geändert, wobei der Text in Bezug auf die Gegenanzeige eines kardiotoxischen Risikos von Haloperidol aufgenommen wurde. Gegenanzeigen in Bezug auf Kinder unter drei Jahren und stillende Frauen wurden aufgrund des Mangels angemessener Daten zur Unterstützung dieser Gegenanzeigen nicht aufgenommen. Die Liste der Beispiele für kontraindizierte Kombinationen, die als wesentlich erachtet wird, um verschreibende Ärzte über das Risiko einer additiven Wirkung der QT-Verlängerung von zwei oder mehr QT-verlängernden Antipsychotika zu informieren, wurde nach Abschnitt 4.4 verschoben.

Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wurde wie folgt geändert:-Die Informationen unter der Unterüberschrift „Extrapyramidale Symptome“ wurden ausgearbeitet, um die Symptome und die Dauer bis zum Einsetzen einer akuten Dystonie und Akathisie hinzuzufügen. Darüber hinaus berichteten Beobachtungsstudien durchgehend über eine erhöhte Mortalität bei älteren Anwendern von Haloperidol. Das höchste Mortalitätsrisiko unter Haloperidol bestand in den ersten 30 Tagen und dauert über mindestens sechs Monate an. Vorsicht ist auch geboten, wenn Haldol bei Patienten mit vorbestehender Hyperprolaktinämie und bei Patienten mit möglicherweise prolaktinabhängigen Tumoren angewendet wird.

Da CYP3A4 und zu einem geringeren Ausmaß CYP2D6 an der Verstoffwechselung von Haloperidol beteiligt sind, kann der potenzielle Anstieg der Haloperidol-Konzentrationen im Plasma bei gleichzeitiger Verabreichung eines CYP3A4- und/oder CYP2D6-Hemmers zwischen 20 % und 40 % betragen, obwohl in einigen Fällen Anstiege um bis zu 100 % berichtet wurden. Dies wurde in Abschnitt + 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) aufgenommen.

Abschnitt 4.6 wurde harmonisiert und die Informationen gemäß der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels unter den separaten Unterüberschriften Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität aufgeführt.

Es wurden zudem kleinere Änderungen in die restlichen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen. Die Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden bei Relevanz für den Anwender auch in die Packungsbeilage aufgenommen und vom CHMP genehmigt.

Während des Verfahrens wurden Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe konsultiert: Die Fragen an die Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe bezogen sich hauptsächlich auf die Dosierungsempfehlungen in der klinischen Praxis (Abschnitt 4.2) sowie die Gegenanzeigen für Haloperidol Decanoat aufgrund einer Depression des zentralen Nervensystems und darauf, ob es möglich ist, die Schwere/den Grad einer Depression des zentralen Nervensystems aufgrund von Alkohol oder anderen neurodepressiv wirkenden Arzneimitteln zu definieren, und ob es spezifische Fälle gibt, in denen die Anwendung von Haloperidol Decanoat kontraindiziert sein sollte.

Die Erörterung und die Schlussfolgerungen der Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe wurden in den endgültigen Ausführungen des CHMP wie oben aufgeführt berücksichtigt. Das vereinbarte endgültige Anwendungsgebiet ist oben genannt.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren nach Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG für Haldol Decanoat und zugehörige Bezeichnungen berücksichtigt.

- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung für Haldol Decanoat und zugehörige Bezeichnungen ermittelten Abweichungen sowie die verbleibenden Abschnitte der Produktinformation.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation. Darüber hinaus berücksichtigte der Ausschuss die Empfehlungen der konsultierten Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe.
- Der Ausschuss vereinbarte harmonisierte Produktinformationen für Haldol Decanoat und zugehörige Bezeichnungen.

gelangte der Ausschuss angesichts der oben genannten Punkte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Haldol Decanoat und zugehörigen Bezeichnungen vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Der CHMP empfahl daher die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Produktinformation für Haldol Decanoat und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.