

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Haldol, das den Wirkstoff Haloperidol enthält, ist ein Antipsychotikum aus der Gruppe der Butyrophenone. Es 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.

Haldol wurde in der Europäischen Union (EU) auf nationaler Ebene und 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 harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird im Folgenden dargelegt.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP**

Auf Grundlage der Überprüfung aller verfügbaren Daten sowie der Konsultationen der Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe und der wissenschaftlichen Beratergruppe (SAG) für Psychiatrie empfahl der CHMP die folgenden Änderungen, um die Produktinformationen von Haldol-Formulierungen zum Einnehmen und zur Injektion zu harmonisieren.

Die überarbeiteten Anwendungsgebiete sind folgende:

Für Formulierungen zum Einnehmen:

- Zur Behandlung von Schizophrenie und schizoaffektiver Störung.
- Zur akuten Behandlung von Delirium, wenn nicht-pharmakologische Behandlungen versagt haben.
- Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden im Zusammenhang mit einer Bipolar-I-Störung.
- Zur Behandlung akuter psychomotorischer Unruhe im Zusammenhang mit einer Psychose oder manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung.
- Zur Behandlung dauerhafter Aggressionen und psychotischer Symptome bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulärer Demenz, wenn nicht-pharmakologische Behandlungen versagt haben und ein Risiko für Selbstbeschädigung oder Schädigung anderer besteht.
- Zur Behandlung von Tic-Störungen, einschließlich Tourette-Syndrom, bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung, wenn pädagogische, psychologische und andere pharmakologische Therapien versagt haben.
- Zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Chorea bei Huntington-Krankheit, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Für Formulierungen zur Injektion:

- Zur raschen Kontrolle schwerer akuter psychomotorischer Unruhe im Zusammenhang mit einer Psychose oder manischen Episoden einer Bipolar-I-Störung, wenn eine orale Therapie nicht angemessen ist.
- Zur akuten Behandlung von Delirium, wenn nicht-pharmakologische Behandlungen versagt haben.
- Zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Chorea bei Huntington-Krankheit, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden und eine orale Therapie nicht angemessen ist.
- Als Mono- oder Kombinationstherapie zur Prophylaxe bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden.
- Als Kombinationsbehandlung von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Anwendungsgebiete bei Kindern und Jugendlichen wurden nur für Formulierungen zum Einnehmen zur Behandlung der folgenden Erkrankungen vereinbart:

- Schizophrenie bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren, wenn andere pharmakologische Behandlungen versagt haben oder nicht vertragen wurden.
- Dauerhafte, schwere Aggressionen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Autismus oder tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, wenn andere Behandlungen versagt haben oder nicht vertragen wurden.
- Zur Behandlung von Tic-Störungen, einschließlich Tourette-Syndrom, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit schwerer Beeinträchtigung, wenn pädagogische, psychologische und andere pharmakologische Therapien versagt haben.

In Bezug auf die Dosierung (Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) wurden die Anfangs- und die Höchstdosis deutlicher dargelegt und für jedes Anwendungsgebiet nach Patientengruppen (Erwachsene, ältere Menschen und Kinder und Jugendliche) aufgeführt. Es wurde vereinbart, dass die Höchstdosis bei älteren Menschen 5 mg/Tag betragen sollte, wobei höhere Dosen nur bei Patienten, die höhere Dosen vertragen haben, und nach Neubeurteilung des individuellen Nutzen-Risiko-Profiles des Patienten in Erwägung gezogen werden sollten. 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.

Abschnitt 4.3 wurde ebenfalls geändert, wobei ein 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.

In Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wurden folgende Änderungen vorgenommen: das Risiko eines schnellen Wechsels zur Depression bei Patientenpopulationen mit bipolarer Störung wurde unter einer separaten Unterüberschrift

aufgenommen. Hier wird auch zu einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem jener mit erhöhtem Risiko, geraten. 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 Verstoffwechslung 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.

In Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) wurde Angioödem hinzugefügt und es wurden zusätzliche Informationen zum Wirkort von injizierbarem Haloperidol bei der Behandlung und Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen in Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) aufgenommen.

In Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) wurde ein Abschnitt hinzugefügt, dass eine Rückumwandlung zu Haloperidol nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, obwohl es nicht möglich ist, die Rolle der oxidativen Rückumwandlung von reduziertem Haloperidol zu Haloperidol für die Halbwertszeit, Clearance und Wirkung von Haloperidol zu quantifizieren. Es wird dazu geraten, in Einzelfällen Messungen der Haloperidol-Konzentrationen zu erwägen.

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 befürwortet.

Während des Verfahrens wurden auf Ersuchen des CHMP Konsultationen des SAG und der Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe vorgenommen:

Die Fragen an die Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe bezogen sich hauptsächlich auf den klinischen Wert der Anwendungsgebiete (Abschnitt 4.1) und die Dosierungsempfehlungen in der klinischen Praxis (Abschnitt 4.2) sowie die Gegenanzeigen für Haloperidol 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 kontraindiziert sein sollte. Die SAG für Psychiatrie wurde zum klinischen Wert der folgenden Anwendungsgebiete bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (Abschnitt 4.1) und zu den Dosierungsempfehlungen in der klinischen Praxis (Abschnitt 4.2) konsultiert:

- Zur Behandlung von Schizophrenie bei Kindern und Jugendlichen
- Bei Unruhe, Aggressionen und psychotischen Symptomen im Zusammenhang mit Demenz
- Zur Behandlung einer akuten Alkoholvergiftung

- Bei Tic-Störungen, einschließlich Tourette-Syndrom
- Bei Symptomen dauerhafter Aggressionen bei Kindern mit Autismus oder tiefgreifenden Entwicklungsstörungen

Die Erörterung und die Schlussfolgerungen der Organisationen der Gesundheits- und Pflegeberufe und der SAG für Psychiatrie wurden bei der Bewertung durch den CHMP berücksichtigt und in den entsprechenden Abschnitten oben widergespiegelt.

### **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 und zugehörige Bezeichnungen berücksichtigt.
- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung für Haldol 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 und der SAG für Psychiatrie.
- Der Ausschuss vereinbarte harmonisierte Produktinformationen für Haldol und zugehörige Bezeichnungen.

gelangte der Ausschuss angesichts der oben genannten Punkte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Haldol 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 und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.