

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Haldol, jonka vaikuttava aine on haloperidoli, on butyrofenonien ryhmään kuuluva psykoosilääke. Se on vahva keskeinen tyypin 2 dopamiinireseptorin antagonisti. Suositelluilla annostuksilla sillä ei ole antihistaminergistä tai antikolinergistä vaikutusta ja sillä on hyvin vähäinen alfa 1 -adrenerginen vaikutus.

Haldol on hyväksytty Euroopan unionissa kansallisesti, ja eri jäsenvaltioissa sen valmisteyhteenvedon sanamuodoissa on paljon eroja. Koska jäsenvaltioissa on tehty erilaisia päätöksiä edellä mainitun valmisteen (ja sen muiden kauppanimien) hyväksynnästä, Euroopan komissio ilmoitti Euroopan lääkeviraston sihteeristölle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen virallisen lausunnotmenettelyn aloittamisesta, jotta kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen eroavuudet voidaan poistaa ja jotta erilaiset valmisteyhteenvedot voidaan yhtenäistää Euroopan unionissa.

Jäljempänä esitetään kriittinen arviointi myyntiluvan haltijan ehdotuksesta yhtenäistetyksi valmisteyhteenvedoksi.

Tiivistelmä CHMP:n tieteellisestä arvioinnista

Kaikkien saatavilla olevien tietojen arvioinnin sekä terveydenhuollon ammatillisten järjestöjen työryhmän ja psykiatrian tieteellisen neuvoo-antavan työryhmän kuulemisten perusteella lääkevalmistekomitea suositteli seuraavia muutoksia tekstiin suun kautta otettavia ja injektaitavia Haldol-valmisteen lääkemuotoja koskevien valmistetietojen yhtenäistämiseksi.

Tarkistetut käyttöaiheet ovat seuraavat:

Suun kautta otettavat lääkemuodot:

- Skitsofrenian ja skitsoaffektiivisen häiriön hoito.
- Deliriumin akuutti hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua.
- Tyypin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikeiden ja vaikeiden maniavaiheiden hoito.
- Akuutin psykomotorisen kiihtyneisyyden hoito, kun siihen liittyy psykoottinen häiriö tai tyypin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheita.
- Jatkuvan aggressiivisuuden ja psykoottisten oireiden hoito keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia ja vaskulaarista dementiaa sairastavilla potilailla, kun lääkkeettömät hoidot eivät ole tehonneet ja kun potilaalla on riski itsensä tai muiden vahingoittamisesta.
- Nykimishäiriöiden ja Touretten oireyhtymän hoito potilailla, joiden toimintakyky on vakavasti heikentynyt, kun ohjaus ja neuvonta sekä psykologiset ja muut lääkeshoidot eivät ole tehonneet.
- Huntingtonin tautiin liittyvän keskivaikean korean hoito, kun muut lääkeshoidot eivät tehoa tai kun potilas ei siedä niitä.

Injektaitavat lääkemuodot:

- Psykoottiseen häiriöön tai tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisiin jaksoihin liittyvän vaikean akuutin psykomotorisen kiihtyneisyyden nopea hoito, kun suun kautta annettava lääkitys ei ole tarkoituksenmukainen.
- Deliriumin akuutti hoito, kun lääkkeettömistä hoidoista ei ole ollut apua.

- Huntingtonin tautiin liittyvän lievän tai keskivaikean korean hoito, kun muut lääkehoidot eivät tehoa tai kun potilas ei siedä niitä ja kun suun kautta annettava lääkitys ei ole tarkoituksenmukainen.
- Ennaltaehkäisevänä lääkityksenä, yksinään tai yhdistelminä, potilailla, joilla on suurehko tai suuri leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun riski, kun muut lääkevalmisteet eivät tehoa tai kun potilas ei siedä niitä.
- Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun yhdistelmähoito, kun muut lääkevalmisteet eivät tehoa tai kun potilas ei siedä niitä.

Lapsipotilaita koskevia käyttöaiheita hyväksyttiin ainoastaan suun kautta otettavien lääkemuotojen osalta seuraavien sairauksien hoitoon:

- Skitsofrenia 13–17-vuotiailla nuorilla, kun muut lääkehoidot eivät ole tehonneet tai kun potilas ei siedä niitä.
- Jatkuva vaikea aggressio 6–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on autismi tai laaja-alaisia kehityshäiriöitä, kun muut hoidot eivät ole tehonneet tai kun potilas ei siedä niitä.
- Nykimishäiriöt ja Touretten oireyhtymä 10–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joiden toimintakyky on vakavasti heikentynyt, kun ohjaus ja neuvonta sekä psykologiset ja muut lääkehoidot eivät ole tehonneet.

Annostuksesta (valmisteyhteenvedon kohta 4.2) aloitus- ja enimmäisannoksia täsmennettiin, ja ne luettiin jokaisen käyttöaiheen ja kaikkien potilasryhmien (aikuiset, iäkkäät ja lapsipotilaat) osalta erikseen. Iäkkäiden potilaiden enimmäisannokseksi hyväksyttiin 5 mg päivässä, ja suurempia annoksia tulisi harkita vain niille potilaille, jotka pystyneet käyttämään suurempia annoksia aiemmin ja kun potilaan yksilöllinen hyöty-riskiprofiili on arvioitu uudelleen. Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille aloitusannos suositellaan puolitettavaksi, koska haloperidoli metaboloituu laajasti maksassa. Myös vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat saattavat tarvita pienemmän aloitusannoksen tai annostuksen muuttamista.

Lisäksi muutettiin kohtaa 4.3 lisäämällä siihen haloperidolin kardiotoksiseen riskiin liittyvää vasta-aihetta koskeva maininta. Alle 3-vuotiaisiin lapsiin ja imettäviin naisiin liittyviä vasta-aiheita ei lisätty, koska näitä vasta-aiheita puoltavia tietoja ei ole tarpeeksi. Vasta-aiheisia yhdistelmiä koskeva luettelo, jota pidettiin lääkkeen määrääjän kannalta tärkeänä kahteen tai useampaan QT-aikaa pidentävään psykoosilääkkeeseen liittyvää QT-ajan pitenemistä koskevan lisävaikutuksen riskin vuoksi, siirrettiin kohtaan 4.4.

Kohtaan 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) on tehty seuraavat muutokset: erillisen alaotsikon alle lisättiin maininta masennusvaiheen nopeaa alkamista koskevasta riskistä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavassa potilasryhmässä sekä kehoitus seurata potilaita tiiviisti, etenkin niitä, jotka kuuluvat riskiryhmään. Ekstrapyramidaalioireet-alaotsikon alla olevia tietoja selvennettiin lisäämällä niihin akuutin dystonian ja akatisian oireet ja ilmaantumisaika. Lisäksi havainnoivista tutkimuksista on johdonmukaisesti ilmoitettu lisääntyntä kuolleisuutta haloperidolin iäkkäiden käyttäjien keskuudessa. Haloperidoliin liittyvä kuolleisuuden riski oli suurin 30 ensimmäisen päivän aikana, ja se kesti vähintään kuusi kuukautta. Varovaisuuteen on syytä myös määrättäessä Haldolia potilaille, joilla on todettu hyperprolaktinemia, ja potilaille, joilla on mahdollisesti prolaktiiniiriippuvaisia kasvaimia.

Koska CYP3A4 ja jossain määrin myös CYP2D6 osallistuvat haloperidolin metaboliaan, haloperidolin plasmapitoisuuden mahdollinen lisääntyminen CYP3A4:n ja/tai CYP2D6:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä voi vaihdella 20–40 prosenttia. Tietyissä tapauksissa pitoisuuden on ilmoitettu

kasvaneen jopa 100 prosenttia. Nämä tiedot on lisätty kohtaan 4.5 (Yhteisvaikutus muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Kohtaa 4.6 sekä erillisten raskaus-, imetys- ja hedelmällisyysosikoiden alla olleita tietoja on yhtenäistetty valmisteyhteenvedoja koskevien ohjeiden mukaisesti.

Kohtaan 4.8 (Haittavaikutukset) lisättiin angioedeema, ja kohtaa 5.1 (Farmakodynamiikka) täydennettiin lisätiedoilla injektoitavan haloperidolin vaikutuspaikasta pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa ja ehkäisyssä.

Kohtaan 5.2 (Farmakokinetiikka) on lisätty maininta siitä, ettei takaisin haloperidoliksi muuttumisen mahdollisuutta voida sulkea täysin pois, vaikka ei voidakaan määrittää, mikä merkitys pelkistyneen haloperidolin hapettumisella takaisin haloperidoliksi on haloperidolin puoliintumisaikaan, puhdistumaan ja aktiivisuuteen. Haloperidolipitoisuuden mittaamista on syytä harkita yksittäisissä tapauksissa.

Valmisteyhteenvedon muihin kohtiin tehtiin vain pieniä muutoksia. Ne valmisteyhteenvedoon tehdyt muutokset, jotka ovat oleellisia myös käyttäjälle, on lisätty pakkausselosteeseen, ja lääkevalmistekomitea on hyväksynyt ne.

Tämän menettelyn aikana kuultiin tieteellistä neuvoa-antavaa työryhmää ja terveydenhuollon ammatillisten järjestöjen työryhmää lääkevalmistekomitean pyynnöstä.

Terveydenhuollon ammatillisten järjestöjen työryhmälle esitetyt kysymykset koskivat pääasiassa käyttöaiheiden (kohta 4.1) ja annostussuositusten (kohta 4.2) kliinistä merkitystä kliinisessä käytännössä sekä keskushermostolamasta johtuvaa haloperidolin vasta-aiheisuutta. Lisäksi kysymyksissä käsiteltiin sitä, voidaanko alkoholista tai muusta masennuslääkkeestä johtuvan keskushermostolaman vakavuutta/astetta määrittää ja onko sellaisia tapauksia, joissa haloperidolin käyttö pitäisi määrittää vasta-aiheiseksi. Psykiatrian tieteellistä neuvoa-antavaa työryhmää kuultiin seuraavien aikuisten ja pediatrien potilaiden käyttöaiheiden (kohta 3.1) kliinisestä merkityksestä sekä annostussuosituksista (kohta 4.2) kliinisessä käytännössä:

- pediatrien potilaiden skitsofrenia
- dementiaan liittyvät kiihtyneisyys, aggressiivisuus ja psykoottiset oireet
- akuutin alkoholimyrkytyksen hoito
- nykimishäiriöt ja Touretten oireyhtymä
- jatkuvan aggressiivisuuden oireet autismia sairastavilla lapsilla tai laaja-alaiset kehityshäiriöt.

Lääkevalmistekomitea otti terveydenhuollon ammatillisten järjestöjen työryhmän ja psykiatrian tieteellisen neuvoa-antavan työryhmän keskustelut ja päätelmät huomioon arvioinnissaan, ja ne sisältyvät asianmukaisesti edellä käsiteltyihin kohtiin.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea (CHMP) aloitti Haldolia ja muita kauppanimiä koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesti.
- Komitea tarkasteli eroja, jotka todettiin Haldolia ja valmisteen muita kauppanimiä koskevassa ilmoituksessa, sekä valmistetietojen muita kohtia.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut valmistetietojen ehdotettua yhtenäistämistä varten. Lisäksi komitea otti huomioon terveydenhuollon

ammattillisten järjestöjen työryhmän ja psykiatrian tieteellisen neuvoo-antavan työryhmän kuulemisiin perustuvat ohjeet.

- Komitea hyväksyi Haldolin ja valmisteiden muiden kauppanimien yhdenmukaiset valmistetiedot.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Haldolin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Lääkevalmistekomitea suositteli Haldolin ja muiden kauppanimien myyntiluvan ehtojen muuttamista. Niitä koskevat valmistetiedot esitetään liitteessä III (ks. liite I).