

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Haldol, koji sadrži djelatnu tvar haloperidol, antipsihotik je iz skupine butirofenona. Potentan je antagonist centralnih dopaminskih receptora D2, a pri preporučenim dozama ne pokazuje antihistaminergičko ili antikolinergičko djelovanje, uz minimalno alfa-1 adrenergičko djelovanje.

Haldol je u Europskoj uniji (EU) odobren na nacionalnoj razini uz mnogo razlika u tekstu sažetka opisa svojstava lijeka u različitim državama članicama. Zbog različitih odluka na nacionalnoj razini koje su donijele države članice u pogledu odobrenja za ovaj proizvod (i povezane nazive) Europska je komisija (EK) obavijestila tajništvo Europske agencije za lijekove o pokretanju službenog postupka upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uskladile razlike među nacionalno odobrenim sažetcima opisa svojstava lijeka, a s ciljem da ti različiti sažetci budu usklađeni na cijelom području EU-a.

O kritičkoj evaluaciji usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka koji je predložio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet raspravlja se u nastavku.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Na temelju pregleda svih dostupnih podataka, savjetovanja s organizacijama zdravstvenih radnika i znanstvenom savjetodavnom skupinom (SAG) za psihijatriju, CHMP je predložio sljedeće izmjene radi usklađivanja informacija o lijeku za oralne formulacije Haldola i formulacije za ubrizgavanje injekcijom.

Revidirane indikacije jesu:

Za oralne formulacije:

- Liječenje shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja.
- Akutno liječenje delirija ako se ostale vrste nefarmakološkog liječenja nisu pokazale uspješnima.
- Liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I.
- Liječenje akutne psihomotorne agitacije povezane sa psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I.
- Liječenje dugotrajne agresije i psihotičnih simptoma u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom i vaskularnom demencijom ako su se ostale vrste nefarmakološkog liječenja pokazale neuspješnima i ako postoji rizik da bi bolesnik mogao ozlijediti sebe ili druge.
- Liječenje tikova, uključujući Touretteov sindrom, u bolesnika s teškim oštećenjem nakon što su se edukacijske i psihološke vrste liječenja te ostale vrste farmakološkog liječenja pokazale neuspješnima.
- Liječenje blage do umjerene koreje u bolesnika s Huntingtonovom bolešću ako ostali lijekovi ne djeluju ili ih bolesnici ne podnose.

Za formulacije za ubrizgavanje injekcijom:

- Brza kontrola teške akutne psihomotorne agitacije povezane sa psihotičnim poremećajem ili maničnim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I ako oralna terapija nije prikladna.
- Akutno liječenje delirija ako se ostale vrste nefarmakološkog liječenja nisu pokazale uspješnima.

- Liječenje blage do umjerene koreje u bolesnika s Huntingtonovom bolešću ako ostali lijekovi ne djeluju ili ih bolesnici ne podnose i ako oralna terapija nije prikladna.
- Profilaksa ili kombinirana profilaksa u bolesnika s umjerenim do visokim rizikom od postoperativne mučnine i povraćanja ako ostali lijekovi ne djeluju ili ih bolesnici ne podnose.
- Kombinirano liječenje postoperativne mučnine i povraćanja ako ostali lijekovi ne djeluju ili ih bolesnici ne podnose.

Pedijatrijske indikacije usuglašene su samo za oralne formulacije namijenjene liječenju:

- Shizofrenije u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina ako su se ostale vrste farmakološkog liječenja pokazale neuspješnima ili ih bolesnici ne podnose.
- Dugotrajne teške agresije u djece i adolescenata u dobi od šest do 17 godina s autizmom ili pervazivnim razvojnim poremećajima ako su se ostale vrste liječenja pokazale neuspješnima ili ih bolesnici ne podnose.
- Tikovi, uključujući Touretteov sindrom, u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina s teškim oštećenjem nakon što su se edukacijske i psihološke vrste liječenja te ostale vrste farmakološkog liječenja pokazale neuspješnima.

Što se tiče doziranja, odnosno odjeljka 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka, pojašnjene su i navedene početne i najveće doze za svaku indikaciju i za sve populacije bolesnika, tj. za odraslu, stariju i pedijatrijsku. Dogovoreno je da bi najveća doza za starije bolesnike trebala iznositi 5 mg dnevno, dok bi se veće doze trebale uzeti u obzir samo u bolesnika koji su prethodno liječeni većim dozama i nakon ponovne procjene profila koristi i rizika za pojedinačnog bolesnika. U bolesnika s oštećenjem jetre preporučuje se prepoloviti početnu dozu jer se haloperidol u velikoj mjeri metabolizira u jetri. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega može biti potrebna manja početna doza, uz naknadne prilagodbe.

Odjeljak 4.3 izmijenjen je i kako bi se uključio tekst u vezi s kontraindikacijom rizika od kardiotsičnosti haloperidola. Kontraindikacije u vezi s djecom mlađom od tri godine i dojiljama nisu uključene zbog nedostatka prikladnih podataka koji idu u prilog takvim kontraindikacijama. Popis primjera kontraindiciranih kombinacija koje se smatraju ključnima kako bi liječnici koji propisuju lijek bili obaviješteni o riziku od kumulativnog učinka produljenja QT intervala dvaju ili više antipsihotika koji uzrokuju produljenje QT intervala prebačen je u odjeljak 4.4.

U odjeljak 4.4 (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi) uključene su sljedeće izmjene: rizik od brzog prijelaza na depresiju u populacijama bolesnika s bipolarnim poremećajem dodan je pod posebnim podnaslovom, pri čemu se savjetuje i strogi nadzor bolesnika, osobito onih izloženih većem riziku. Informacije navedene pod podnaslovom ekstrapiramidalni simptomi dodatno su razrađene kako bi se uključili simptomi i vrijeme javljanja akutne distonije i akatizije. Nadalje, u opservacijskim je ispitivanjima dosljedno uočena povećana smrtnost starijih korisnika haloperidola, a najveći rizik od smrtnosti prilikom njegove uporabe zabilježen je u prvih 30 dana te traje barem šest mjeseci. Preporučuje se i oprez prilikom upotrebe Haldola u bolesnika s postojećom hiperprolaktinemijom i u bolesnika s mogućim tumorom ovisnim o prolaktinu.

Budući da su enzimi CYP3A4 i, u manjoj mjeri CYP2D6, uključeni u metabolizam haloperidola, moguće povećanje plazmatskih koncentracija haloperidola prilikom primjene zajedno s inhibitorima enzima CYP3A4 i/ili CYP2D6 može iznositi od 20 do 40 %, iako su u nekim slučajevima zabilježena povećanja od gotovo 100 %, što je dodano u odjeljak 4.5 (Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Odjeljak 4.6 je usklađen te su informacije navedene pod posebnim podnaslovima (trudnoća, dojenje i plodnost) u skladu s uputama o sažetku opisa svojstava lijeka.

U odjeljak 4.8 (Nuspojave) dodan je angioedem, a dodatne informacije o mjestu djelovanja haloperidola za ubrizgavanje injekcijom prilikom liječenja i profilakse mučnine i povraćanja uključene su u odjeljak 5.1 (Farmakodinamička svojstva).

U odjeljak 5.2 (Farmakokinetička svojstva) uključena je izjava o tome da se ponovno pretvaranje u haloperidol ne može potpuno isključiti, iako nije moguće kvantificirati utjecaj ponovne oksidacije reduciranog haloperidola u haloperidol na vrijeme polueliminacije, uklanjanje i djelovanje haloperidola. Preporučuje se uzimanje u obzir mjerenja koncentracija haloperidola u pojedinim slučajevima.

U ostalim odjeljcima sažetka opisa svojstava lijeka uključene su manje izmjene. Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka koje su relevantne za korisnike navedene su i u uputi o lijeku te ih je podržao CHMP.

U okviru tog postupka na zahtjev CHMP-a provedena su savjetovanja sa znanstvenom savjetodavnom skupinom i organizacijama zdravstvenih radnika.

Pitanja postavljena organizacijama zdravstvenih radnika odnosila su se poglavito na kliničku vrijednost indikacija (odjeljak 4.1) i preporuke o doziranju u kliničkoj praksi (odjeljak 4.2), kao i na kontraindikacije za haloperidol zbog depresije središnjeg živčanog sustava te na mogućnost utvrđivanja težine/stupnja depresije središnjeg živčanog sustava izazvane alkoholom ili ostalim depresorima i na mogućnost postojanja određenih slučajeva u kojima bi upotreba haloperidola trebala biti kontraindicirana. Od SAG-a za psihijatriju zatraženo je mišljenje o kliničkoj vrijednosti sljedećih indikacija u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (odjeljak 4.1) i također o preporukama o doziranju u kliničkoj praksi (odjeljak 4.2):

- Liječenje shizofrenije u pedijatrijskoj populaciji
- Agitacija, agresija i psihotični simptomi povezani s demencijom
- Liječenje akutne intoksikacije alkoholom
- Tikovi, uključujući Touretteov sindrom
- Simptomi dugotrajne agresije u djece s autizmom ili pervazivnim razvojnim poremećajima

Rasprava i zaključci organizacija zdravstvenih radnika i SAG-a za psihijatriju uzeti su u obzir u okviru evaluacije CHMP-a te su izneseni u odgovarajućim navedenim odjeljcima.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ za Haldol i povezane nazive;
- Odbor je u obzir uzeo utvrđene razlike u prijavi za Haldol i povezane nazive, kao i u preostalim odjeljcima informacija o lijeku.
- Odbor je ponovno pregledao sve podatke koje je u prilog predloženom usklađivanju informacija o lijeku dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Uz to, Odbor je razmotrio savjete organizacija zdravstvenih radnika i SAG-a za psihijatriju.
- Odbor se usuglasio oko usklađenih informacija o lijeku za Haldol i povezane nazive.

Posljedično, Odbor je zaključio da omjer koristi i rizika za Haldol i povezane nazive ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene.

Odbor posljedično preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koje su informacije o lijeku utvrđene u Prilogu III. za Haldol i povezane nazive (vidi Prilog I.).