

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Haldol, który zawiera substancję czynną haloperydol, jest lekiem przeciwpsychotycznym należącym do grupy pochodnych butyrofenonu. Jest silnym antagonistą ośrodkowych receptorów dopaminergicznych typu 2 i w zalecanych dawkach nie wykazuje działania antyhistaminergicznego ani antycholinergicznego i ma minimalne działanie alfa1-adrenergiczne.

Haldol został zatwierdzony na szczeblu krajowym w Unii Europejskiej (UE) z wieloma różnicami w treści charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) w różnych państwach członkowskich. Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionego produktu (i nazw produktów związanych), Komisja Europejska powiadomiła sekretariat Europejskiej Agencji Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji charakterystyki produktu leczniczego i w ten sposób ujednoczenia ich w całej UE.

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę ujednoczonych ChPL zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP**

Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych, konsultacji z organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia i naukową grupą doradczą ds. psychiatrii, CHMP zalecił wprowadzenie następujących poprawek w celu ujednoczenia informacji o produkcie dla leku Haldol do stosowania doustnego i do wstrzykiwań.

Poprawione wskazania są następujące:

Dla preparatów doustnych:

- Leczenie schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych.
- Doraźne leczenie majaczenia w przypadku niepowodzenia terapii nefarmakologicznych.
- Leczenie epizodów manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego związanych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I.
- Leczenie ostrego pobudzenia psychoruchowego związanego z zaburzeniami psychotycznymi lub epizodami manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I.
- Leczenie uporczywej agresji i objawów psychotycznych u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera w stopniu umiarkowanym do ciężkiego i otępieniem naczyniowym w przypadku niepowodzenia terapii nefarmakologicznych i ryzyka samouszkodzenia lub wyrządzenia krzywdy innym osobom.
- Leczenie tików, w tym zespołu Tourette'a, u pacjentów z silnymi zaburzeniami po niepowodzeniu terapii edukacyjnej, psychoterapii i innych terapii farmakologicznych.
- Leczenie płasawicy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w chorobie Huntingtona, w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji innych produktów leczniczych.

Dla preparatów do wstrzykiwań:

- Szybka kontrola silnego ostrego pobudzenia psychoruchowego związanego z zaburzeniami psychotycznymi lub epizodami manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I, w przypadkach gdy terapia doustna nie jest właściwa.
- Doraźne leczenie majaczenia w przypadku niepowodzenia terapii nefarmakologicznych.

- Leczenie płasawicy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w chorobie Huntingtona, w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji innych produktów leczniczych i gdy terapia doustna nie jest właściwa.
- W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w ramach profilaktyki u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów pooperacyjnych, w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji innych produktów leczniczych.
- Leczenie skojarzone pooperacyjnych nudności i wymiotów w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji innych produktów leczniczych.

Wskazania pediatryczne uzgodniono tylko dla preparatów doustnych w leczeniu:

- Schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji innych terapii farmakologicznych.
- Uporczywej, silnej agresji u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z autyzmem lub całościowymi zaburzeniami rozwoju w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji innych terapii.
- Tików, w tym zespołu Tourette'a, u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z silnymi zaburzeniami po niepowodzeniu terapii edukacyjnej, psychoterapii i innych terapii farmakologicznych.

Odnosnie do dawkowania (punkt 4.2 ChPL) doprecyzowano dawkę początkową i maksymalną oraz podano je dla każdego wskazania, dla wszystkich populacji pacjentów – dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci. Ustalono, że maksymalna dawka dla pacjentów w podeszłym wieku powinna wynosić 5 mg/dobę, natomiast podanie wyższych dawek należy rozważyć wyłącznie u pacjentów tolerujących wyższe dawki i po przeprowadzeniu ponownej oceny profilu korzyści i ryzyka dla danego pacjenta. U pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby zalecane jest zastosowanie połowy dawki początkowej, ponieważ haloperydol ulega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie. Niższa dawka początkowa może być także konieczna u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek, po czym należy dokonać stosownej modyfikacji dawki.

W punkcie 4.3 wprowadzono także poprawki obejmujące dodanie przeciwwskazania dotyczącego ryzyka kardi toksyczności haloperydolu. Przeciwwskazania dotyczące dzieci w wieku poniżej 3 lat i kobiet karmiących piersią nie zostały wprowadzone z uwagi na brak stosownych danych na poparcie takich przeciwwskazań. Listę przykładów przeciwwskazanych kombinacji leków uznawanych za niezbędne dla lekarza przepisującego lek w celu poinformowania o ryzyku dodatkowego działania wydłużającego odstępowanie QT w przypadku dwóch lub więcej leków przeciwpyschotycznych wydłużających odstępowanie QT przeniesiono do punktu 4.4.

W punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” wprowadzono następujące zmiany: ryzyko szybkiego przejścia w depresję w populacjach pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową dodano pod oddzielnym nagłówkiem, wraz zaleceniem uważnego nadzoru nad pacjentami, a zwłaszcza osobami wysokiego ryzyka. Informacje pod nagłówkiem dotyczącym objawów pozapiramidowych uzupełniono dodatkowo o objawy i czas do wystąpienia ostrej dystonii i akatyzji. Ponadto w badaniach obserwacyjnych zgodnie informowano o zwiększonej śmiertelności u osób w podeszłym wieku stosujących haloperydol. Największe ryzyko śmiertelności w związku z haloperydolem występowało w ciągu pierwszych 30 dni i utrzymywało się przez co najmniej 6 miesięcy. Należy także zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Haldol u pacjentów z występującą wcześniej hiperprolaktynemią oraz u pacjentów z możliwością występowania guzów prolaktynozależnych.

Z uwagi na udział CYP3A4 oraz – w mniejszym stopniu – CYP2D6 w metabolizmie haloperydolu, potencjalny wzrost stężenia haloperydolu w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania inhibitora CYP3A4 i/lub CYP2D6 może wynosić od 20 do 40%, chociaż w niektórych przypadkach

informowano o wzroście wynoszącym nawet 100%. Informację tę dodano do punktu 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”.

Ujednociono punkt 4.6 i informacje przedstawiono pod oddzielnymi nagłówkami „Ciąża”, „Laktacja” i „Płodność” zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL.

Do punktu 4.8 „Działania niepożądane” dodano obrzęk naczynioruchowy, a dodatkowe informacje dotyczące miejsca działania haloperydolu do wstrzykiwań w leczeniu i profilaktyce nudności i wymiotów umieszczono w punkcie 5.1 „Własności farmakodynamiczne”.

W punkcie 5.2 „Własności farmakokinetyczne” umieszczono stwierdzenie, że nie można całkowicie wykluczyć ponownej konwersji do haloperydolu, chociaż nie jest możliwa ilościowa ocena wpływu ponownego utlenienia zredukowanego haloperydolu do haloperydolu na okres półtrwania haloperydolu, klirens i aktywność. Zaleca się, aby w indywidualnych przypadkach rozważyć oznaczenie stężenia haloperydolu.

W pozostałych punktach ChPL wprowadzono niewielkie zmiany. Zmiany w ChPL istotne dla użytkownika uwzględniono także w ulotce dla pacjenta i zostały one zaaprobowane przez CHMP.

Na żądanie CHMP w trakcie tej procedury przeprowadzono konsultacje z naukową grupą doradcą ds. psychiatrii i organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia.

Pytania do organizacji fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczyły głównie wartości klinicznej wskazań (punkt 4.1) i zaleceń dotyczących dawkowania w praktyce klinicznej (punkt 4.2) oraz przeciwwskazań do stosowania haloperydolu z powodu depresji ośrodkowego układu nerwowego oraz kwestii, czy możliwe jest określenie ciężkości/stopnia depresji ośrodkowego układu nerwowego w związku z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi wywierającymi działanie depresyjne oraz czy istnieją specjalne przypadki, w których stosowanie haloperydolu powinno być przeciwwskazane. Konsultacje z naukową grupą doradcą ds. psychiatrii dotyczyły wartości klinicznej następujących wskazań dla dorosłych i populacji pediatrycznej (punkt 4.1), a także zaleceń dotyczących dawkowania w praktyce klinicznej (punkt 4.2):

- Leczenie schizofrenii w populacji pediatrycznej
- Pobudzenie, agresja i objawy psychotyczne związane z otępieniem
- Leczenie ostrego zatrucia alkoholowego
- Tiki, w tym zespół Tourette’a
- Objawy uporczywej agresji u dzieci z autyzmem lub całościowymi zaburzeniami rozwoju

CHMP w swojej ocenie uwzględnił dyskusję z organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia i naukową grupą doradcą ds. psychiatrii oraz osiągnięte wnioski, co zostało odzwierciedlone w odpowiednich wyżej wspomnianych punktach.

### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE dla leku Haldol i nazw produktów związanych;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Haldol (i nazw produktów związanych) oraz w pozostałych punktach druków informacyjnych;
- Komitet przeanalizował całość danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na poparcie zaproponowanego ujednoczenia druków informacyjnych. Ponadto Komitet

uwzględnił uwagi wynikające z konsultacji z organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia i naukową grupą doradczą ds. psychiatrii.

- Komitet zaakceptował ujednoliczoną informację o produkcie dla leku Haldol i nazw produktów związanych.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Haldol i nazw produktów związanych pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych.

Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których druki informacyjne przedstawiono w Aneksie III dla leku Haldol i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).