

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Haldol, care conține substanța activă haloperidol, este un antipsihotic din grupa butirofenonei. Este un antagonist potent al receptorilor centrali de tip 2 ai dopaminei și, la dozele recomandate, nu are nicio activitate antihistaminergică sau anticolinergică, iar activitatea alfa 1-adrenergică este minimă.

Haldol a fost aprobat la nivel național în Uniunea Europeană (UE) cu numeroase diferențe în formularea Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) în diferitele state membre. Din cauza deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu autorizarea medicamentului menționat mai sus (și denumirile asociate), Comisia Europeană (CE) a notificat Secretariatul Agenției Europene pentru Medicamente cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre RCP-urile aprobate la nivel național și, prin urmare, a armonizării divergențelor din RCP-urile de pe întreg teritoriul UE.

În continuare este discutată o evaluare critică a RCP-ului armonizat propus de deținătorul autorizației de punere pe piață.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Pe baza evaluării tuturor datelor disponibile, a consultărilor cu organizațiile personalului medico-sanitar și cu grupul consultativ științific (SAG) pentru psihiatrie, CHMP a recomandat următoarele revizuiți pentru armonizarea informațiilor referitoare la produs pentru formulările orale și injectabile ale Haldol.

Indicațiile revizuite sunt:

Pentru formulările orale:

- tratamentul schizofreniei și al tulburării schizoafective;
- tratamentul acut al delirului, atunci când tratamentele non-farmacologice au eșuat;
- tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe asociate cu tulburarea bipolară de tip I;
- tratamentul agitației psihomotorii acute asociate cu tulburări psihotice sau cu episoade maniacale ale tulburării bipolare de tip I;
- tratamentul agresivității persistente și al simptomelor psihotice la pacienți cu demență Alzheimer moderată până la severă și cu demență vasculară atunci când tratamentele non-farmacologice au eșuat și unde există un risc de vătămare a propriei persoane sau a altora;
- tratamentul ticurilor, inclusiv al sindromului Tourette, la pacienți cu afectare severă, după ce intervențiile educaționale și psihologice și alte tratamente farmacologice au eșuat;
- tratamentul formelor ușoare până la moderate ale coreei în boala Huntington, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate.

Pentru formulările injectabile:

- controlul rapid al fazei acute a agitației psihomotorii severe asociate cu tulburări psihotice sau episoade maniacale ale tulburării bipolare de tip I, atunci când terapia orală nu este adecvată;
- tratamentul acut al delirului, atunci când tratamentele non-farmacologice au eșuat;
- tratamentul formelor ușoare până la moderate ale coreei în boala Huntington, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate și terapia orală nu este adecvată;

- profilaxia, în monoterapie sau în combinație, la pacienți cu risc moderat până la crescut de greață și vărsături postoperatorii, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate;
- tratamentul combinat pentru greață și vărsături postoperatorii, atunci când alte medicamente sunt ineficiente sau nu sunt tolerate.

Indicațiile pentru copii și adolescenți au fost convenite doar pentru formulările orale pentru tratamentul:

- schizofreniei la adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani, atunci când alte tratamente farmacologice au eșuat sau nu sunt tolerate;
- agresivității persistente, severe la copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani cu autism sau tulburări pervazive de dezvoltare, atunci când alte tratamente au eșuat sau nu sunt tolerate;
- ticurilor, inclusiv al sindromului Tourette, la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani cu afectare severă, după ce intervențiile educaționale și psihologice și alte tratamente farmacologice au eșuat.

În ceea ce privește dozele, punctul 4.2 din RCP, dozele inițiale și maxime au fost clarificate și enumerate pentru fiecare indicație, pentru toate grupele de pacienți - adulți, vârstnici, copii și adolescenți. S-a convenit că doza maximă la pacienții vârstnici trebuie să fie de 5 mg/zi, în timp ce dozele mai mari trebuie luate în considerare doar la pacienții care au tolerat doze mai mari și după reevaluarea profilului beneficiu-risc individual al pacientului. La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă reducerea dozei inițiale la jumătate, deoarece haloperidolul este metabolizat extensiv la nivel hepatic. De asemenea, pacienții cu insuficiență renală severă pot necesita o doză inițială mai redusă, cu ajustări ulterioare.

Punctul 4.3 a fost, de asemenea, modificat pentru a include formularea referitoare la contraindicația privind riscul cardiotoxic al haloperidolului. Contraindicațiile referitoare la copiii cu vârsta sub 3 ani și la femeile care alăptează nu au fost incluse din cauza lipsei de date corespunzătoare pentru susținerea acestor contraindicații. Lista exemplelor de combinații contraindicate, considerate esențiale pentru ca medicul care prescrie medicamentul să fie informat în legătură cu riscul ca două sau mai multe antipsihotice care prelungesc intervalul QT să aibă un efect de prelungire suplimentară a intervalului QT, a fost mutată la punctul 4.4.

La punctul 4.4, „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, au fost incluse următoarele modificări: riscul de trecere rapidă la depresie la populațiile de pacienți cu tulburare bipolară a fost adăugat la un subtitlu separat, recomandându-se, de asemenea, monitorizarea atentă a pacienților și, în special, a celor cu risc crescut. Informațiile de la subtitlul simptome extrapiramidale au fost detaliate pentru a include simptomele și timpul până la debut pentru distonia acută și pentru acatizie. În plus, studiile observaționale au raportat în mod consecvent o mortalitate crescută în rândul utilizatorilor vârstnici de haloperidol - cel mai crescut risc de mortalitate asociat cu haloperidolul a fost în primele 30 de zile și s-a menținut cel puțin 6 luni. De asemenea, se recomandă precauție în cazul utilizării Haldol la pacienții cu hiperprolactinemie preexistentă și la pacienții cu posibile tumori dependente de prolactină.

Întrucât CYP3A4 și, într-o măsură mai mică, CYP2D6 sunt implicate în metabolizarea haloperidolului, creșterea potențială a concentrațiilor plasmatice de haloperidol la administrarea unui inhibitor de CYP3A4 și/sau CYP2D6 poate fi cuprinsă între 20 și 40 %, deși în unele cazuri s-au raportat creșteri de până la 100 %, și această informație a fost adăugată la punctul 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”.

Punctul 4.6 a fost armonizat și informațiile au fost prezentate la subtitlurile separate pentru „Sarcină”, „Alăptare” și „Fertilitate” în conformitate cu ghidul privind RCP.

La punctul 4.8 „Reacții adverse” a fost adăugat edemul angioneurotic, iar la punctul 5.1 „Proprietăți farmacodinamice” au fost incluse informații suplimentare privind locul de acțiune al haloperidolului injectabil în tratamentul și profilaxia grețurilor și vărsăturilor.

La punctul 5.2 „Proprietăți farmacocinetice”, a fost inclusă o formulare conform căreia reconversia la haloperidol nu poate fi complet exclusă, chiar dacă nu se poate cuantifica rolul pe care reoxidarea haloperidolului redus la haloperidol îl are asupra timpului de înjumătățire, clearance-ului și activității haloperidolului. Se recomandă să se aibă în vedere măsurarea concentrațiilor de haloperidol în cazuri individuale.

La celelalte puncte din RCP au fost introduse modificări minore. Modificările aduse RCP-ului, atunci când au fost relevante pentru utilizator, au fost reflectate și în prospect, iar CHMP le-a aprobat.

La solicitarea CHMP, în cursul acestei proceduri au avut loc consultări cu SAG și organizațiile personalului medico-sanitar.

Întrebările adresate organizațiilor personalului medico-sanitar s-au referit în principal la valoarea clinică a indicațiilor (punctul 4.1) și la recomandările de dozare în practica clinică (punctul 4.2), precum și la contraindicația de utilizare a haloperidolului din cauza deprimării sistemului nervos central, dacă se poate defini severitatea/gradul de deprimare a sistemului nervos central cauzată de alcool sau de alte medicamente cu efect deprimant și dacă există cazuri specifice în care utilizarea haloperidolului trebuie să fie contraindicată. SAG-Psihiatrie a fost consultat cu privire la valoarea clinică a următoarelor indicații pentru adulți, copii și adolescenți (punctul 4.1) și, de asemenea, cu privire la recomandările de dozare în practica clinică (punctul 4.2):

- tratamentul schizofreniei la copii și adolescenți;
- agitația, agresivitatea și simptomele psihotice asociate cu demența;
- tratamentul intoxicației acute cu alcool etilic;
- ticuri, inclusiv sindromul Tourette;
- simptome de agresivitate persistentă la copiii cu autism sau cu tulburări pervazive de dezvoltare.

CHMP a ținut cont în cadrul evaluării de dezbatere și de concluziile organizațiilor personalului medico-sanitar și ale SAG-Psihiatrie, iar acestea sunt reflectate la punctele relevante de mai sus.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE pentru Haldol și denumirile asociate;
- comitetul a analizat divergențele constatate în cadrul notificării pentru Haldol și denumirile asociate, precum și în cadrul celorlalte puncte incluse în informațiile referitoare la produs;
- comitetul a evaluat ansamblul datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susținerea propunerii de armonizare a informațiilor referitoare la produs. În plus, comitetul a ținut cont de opinia organizațiilor personalului medico-sanitar consultate și a SAG-Psihiatrie;

- comitetul a convenit asupra armonizării informațiilor referitoare la produs pentru Haldol și denumirile asociate.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Haldol și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

În consecință, comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care se prezintă în anexa III informațiile referitoare la produs pentru Haldol și denumirile asociate (vezi anexa I).