

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Haldol Decanoat - ester haloperidolu a kyseliny dekanové - je depotní antipsychotikum, které patří do skupiny s názvem butyrofenony. Léčivá látka haloperidol je účinný antagonist centrálního dopaminového receptoru 2. typu a v doporučených dávkách má nulové antihistaminové nebo anticholinergní účinky a minimální alfa-1 adrenergní účinek. Po nitrosvalové injekci se přípravek Haldol Decanoat postupně uvolňuje ze svalové tkáně a pomalu se hydrolyzuje na volný haloperidol, který proniká do systémového oběhu.

Přípravek Haldol Decanoat byl v Evropské unii (EU) již schválen vnitrostátním postupem s mnoha rozdíly ve znění souhrnu údajů o přípravku v jednotlivých členských státech. Vzhledem k odlišným vnitrostátním rozhodnutím přijatým v členských státech ohledně registrace výše uvedeného přípravku (a souvisejících názvů) uvědomila Evropská komise (EK) sekretariát Evropské agentury pro léčivé přípravky o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku, a různé souhrny údajů o přípravku tak v rámci EU sjednotit.

Kritické hodnocení navrhovaného sjednoceného souhrnu údajů o přípravku držitelem rozhodnutí o registraci je uvedeno níže.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Na základě vyhodnocení všech dostupných údajů a konzultací s organizacemi zdravotníků doporučil výbor CHMP následující změny s cílem sjednotit informace o přípravku pro přípravek Haldol Decanoat a související názvy:

Konečnou indikací schválenou pro přípravek Haldol Decanoat je udržovací léčba schizofrenie a schizoafektivní poruchy u dospělých pacientů, jejichž stav je v současné době stabilizovaný perorálním haloperidolem.

Návrh na formulaci dávkování v bodě 4.2 byl přepracován s ohledem na přechod z perorálního haloperidolu, pokračování v léčbě a náhradu haloperidolem bez dekanóátu do maximální perorální dávky, a to u dospělých a starších osob. Na základě údajů z klinických studií, doporučení v pokynech a odborných konzultací ze strany držitele rozhodnutí o registraci a organizací zdravotníků se při přechodu z perorálního haloperidolu na dlouhodobě působící injekční přípravek Haldol Decanoat používá konverzní faktor 10 až 15. Vzhledem k omezenému množství údajů však nebyly navrženy konkrétní pokyny pro přechod z jiných antipsychotik. Vzhledem k tomu, že maximální dávka perorálního haloperidolu u starších pacientů je 5 mg/den, nesmí u starších pacientů při použití konverzního faktoru 15 maximální dávka haloperidol dekanóátu převyšovat 75 mg/4 týdny, pokud starší pacienti již neužívali vyšší dávky haloperidolu (perorálního nebo dekanóátu) pro dlouhodobou schizofrenii s přijatelnou snášenlivostí. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje snížit počáteční dávku na polovinu, neboť haloperidol se ve značné míře metabolizuje v játrech. Také pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin mohou vyžadovat nižší počáteční dávku s následnými úpravami.

Vzhledem k tomu, že přípravek Haldol Decanoat je injekční dlouhodobě působící depotní přípravek s doporučeným použitím každé 4 týdny, se držitel rozhodnutí o registraci s ohledem na zabránění chybám při podávání léčivého přípravku, kdy dojde k chybnému podání buď injekčního haloperidolu, nebo haloperidol dekanóátu, zavazuje po dokončení předložení věci k přezkoumání podle článku 30 k provedení další bezpečnostní analýzy po uvedení přípravku na trh a zároveň vyhodnotí potřebu následné změny názvu léčivého přípravku.

Kontraindikace v bodu 4.3 byly rovněž pozměněny tak, aby obsahovaly formulaci týkající se kontraindikace kardiotoxického rizika haloperidolu. Kontraindikace týkající se dětí mladších 3 let a

kojících žen nebyly zahrnuty vzhledem k nedostatku příslušných údajů na podporu těchto kontraindikací. Seznam příkladů kontraindikovaných kombinací, které byly z hlediska informování předepisujícího lékaře o riziku dalšího účinku prodloužení QT intervalu v souvislosti se dvěma nebo více antipsychotiky prodlužujícími QT interval považovány za podstatné, byly přesunuty do bodu 4.4.

Do bodu 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ byly zahrnuty následující změny: Informace pod nadpisem extrapyramidové příznaky byly podrobněji rozpracovány za účelem zahrnutí příznaků a doby rozvoje akutní dystonie a akathisie. Observační studie shodně uvádějí zvýšenou úmrtnost u starších uživatelů haloperidolu - nejvyšší riziko úmrtnosti v souvislosti s haloperidolem bylo v prvních 30 dnech a přetrvává po dobu nejméně 6 měsíců. Rovněž se doporučuje dbát opatrnosti při používání přípravku Haldol u pacientů, kteří trpí hyperprolaktinemií, a u pacientů s možnými nádory závislými na prolaktinu.

Vzhledem k tomu, že na metabolismu haloperidolu se podílí CYP3A4 a v menší míře CYP2D6, může se potenciální zvýšení plazmatických koncentrací haloperidolu při současném podávání inhibitoru CYP3A4 a/nebo CYP2D6 pohybovat v rozmezí od 20 do 40 %, i když v některých případech bylo hlášeno až 100% zvýšení, což bylo zahrnuto do bodu 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“.

Bod 4.6 byl harmonizován, přičemž informace byly v souladu s pokyny pro souhrn údajů o přípravku uvedeny pod samostatnými nadpisy „Fertilita“, „Těhotenství“ a „Kojení“.

Do zbývajících bodů souhrnu údajů o přípravku byly zahrnuty drobné změny. Změny v souhrnu údajů o přípravku týkající se přímo uživatele byly rovněž zohledněny v příbalové informaci a schváleny výborem CHMP.

V průběhu tohoto postupu byla provedena konzultace s organizacemi zdravotníků. Otázky na organizace zdravotníků se týkaly především doporučení ohledně dávkování v klinické praxi (bod 4.2), jakož i kontraindikací haloperidol dekanóátu vzhledem k útlumu centrálního nervového systému, toho, zda bylo možné definovat závažnost/stupeň útlumu centrálního nervového systému v důsledku alkoholu nebo jiných tlumících léčivých přípravků a zda existují konkrétní případy, u kterých by použití přípravku Haldol Decanoat mělo být kontraindikováno.

Diskuse a závěry, ke kterým dospěla organizace zdravotníků, byly, jak je uvedeno výše, vzaty v úvahu při závěrečných jednáních výboru CHMP. Konečná odsouhlasená indikace je uvedena výše.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP zvážil předložení věci k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Haldol Decanoat a související názvy,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sděleních pro přípravek Haldol Decanoat a související názvy a rovněž zbývajících body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku. Navíc výbor zohlednil doporučení konzultovaných organizací zdravotníků,
- výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Haldol Decanoat a související názvy.

Na základě výše uvedených skutečností dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Haldol Decanoat a související názvy zůstává příznivý za předpokladu provedení odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Výbor proto doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Haldol Decanoat a souvisejících názvů (viz Příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v Příloze III.