

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Haldol Decanoate - ένας εστέρας της αλοπεριδόλης και του δεκανοϊκού οξέος, είναι αντιψυχωσικό φάρμακο μακράς διάρκειας δράσης (depot) το οποίο ανήκει στην ομάδα των βουτυροφαινονών. Η δραστική ουσία του, η αλοπεριδόλη, είναι ισχυρός κεντρικός ανταγωνιστής του υποδοχέα τύπου 2 της ντοπαμίνης, που δεν παρουσιάζει αντισταμινεργική ή αντιχολινεργική δράση στις συνιστώμενες δόσεις και ασκεί ελάχιστη άλφα 1 αδρενεργική δράση. Μετά από ενδομυϊκή ένεση (EM), το Haldol Decanoate απελευθερώνεται βαθμιαία από τον μυϊκό ιστό και υδρολύεται βραδέως προς ελεύθερη αλοπεριδόλη, η οποία εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.

Το Haldol Decanoate έχει εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο στην ΕΕ, με πολλές διαφορές στη διατύπωση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) μεταξύ των διαφόρων κρατών μελών. Λόγω των αποκλιουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν προϊόν (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΕ) κοινοποίησε στη Γραμματεία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με σκοπό τη διευθέτηση των αποκλίσεων μεταξύ των ΠΧΠ που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο και, κατ' επέκταση, την εναρμόνιση των αποκλιουσών ΠΧΠ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Μια κριτική αξιολόγηση της προτεινόμενης από τον ΚΑΚ εναρμονισμένης ΠΧΠ εξετάζεται κατωτέρω.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Με βάση την επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων και τις διαβουλεύσεις με τους οργανισμούς των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (HCPO), η CHMP εισηγήθηκε την ακόλουθη αναθεώρηση και εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος για το Haldol Decanoate και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Η τελική ένδειξη που συμφωνήθηκε για το Haldol decanoate είναι για τη θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας και της σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής σε ενήλικες ασθενείς που είναι επί του παρόντος σταθεροποιημένοι με αλοπεριδόλη από στόματος.

Η πρόταση για τη διατύπωση της δοσολογίας στην παράγραφο 4.2 αναθεωρήθηκε σε ό,τι αφορά τη μετάβαση από την αλοπεριδόλη από στόματος, τη συνέχιση της θεραπείας και τη συμπλήρωση με μη δεκανοϊκή αλοπεριδόλη έως και τη μέγιστη δόση από στόματος, σε ενήλικες και ηλικιωμένους. Σύμφωνα με τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές, συστάσεις κατευθυντήριων οδηγιών και διαβουλεύσεις με εμπειρογνώμονες που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και από τους HCPO, υποστηρίζεται συντελεστής μετατροπής 10 έως 15 κατά τη μετάβαση από την αλοπεριδόλη από στόματος στο ενέσιμο μακράς διάρκειας δράσης (LAI) Haldol Decanoate. Ωστόσο, δεν προτάθηκε συγκεκριμένη καθοδήγηση για τη μετάβαση από άλλα αντιψυχωσικά, λόγω των περιορισμένων δεδομένων. Δεδομένου ότι η μέγιστη δόση της από του στόματος χορηγούμενης αλοπεριδόλης στους ηλικιωμένους είναι 5 mg/ημέρα και εφαρμόζοντας συντελεστή μετατροπής ίσο με 15, η μέγιστη δόση της δεκανοϊκής αλοπεριδόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 75 mg/4 εβδομάδες στους ηλικιωμένους, εκτός εάν οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν ήδη λάβει υψηλότερες δόσεις αλοπεριδόλης (από στόματος ή δεκανοϊκή) για μακροχρόνια σχιζοφρένεια, με αποδεκτή ανεκτικότητα. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται το ήμισυ της αρχικής δόσης, καθώς η αλοπεριδόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Επίσης, στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ενδεχομένως να απαιτείται χαμηλότερη αρχική δόση, με επακόλουθες προσαρμογές.

Καθώς το Haldol Decanoate είναι ένα ενέσιμο σκεύασμα μακράς διάρκειας δράσης (depot), που συνιστάται να χρησιμοποιείται κάθε 4 εβδομάδες, προκειμένου να αποφευχθούν σφάλματα στη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής, με την εσφαλμένη χορήγηση είτε ενέσιμης αλοπεριδόλης είτε δεκανοϊκής αλοπεριδόλης, ο ΚΑΚ δεσμεύτηκε να διεξαγάγει περαιτέρω αναλύσεις για την ασφάλεια μετά την κυκλοφορία, μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 30, ενώ

παράλληλα θα αξιολογήσει την ανάγκη επακόλουθης αλλαγής της ονομασίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι αντενδείξεις στην παράγραφο 4.3 τροποποιήθηκαν επίσης, ώστε να συμπεριληφθεί η διατύπωση που αφορά την αντένδειξη της αλοπεριδόλης σε κίνδυνο καρδιοτοξικότητας. Οι αντενδείξεις που αφορούν τα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών και τις θηλάζουσες γυναίκες δεν συμπεριλήφθηκαν λόγω της έλλειψης επαρκών δεδομένων για την υποστήριξη αυτών των αντενδείξεων. Ο κατάλογος των παραδειγμάτων με τους συνδυασμούς που αντενδείκνυνται και θεωρούνται σημαντικοί για τον ιατρό που συνταγογραφεί, προκειμένου να είναι ενημερωμένος για τον κίνδυνο αθροιστικής επίδρασης παράτασης του διαστήματος QT από δύο ή περισσότερα αντιψυχωσικά που παρατείνουν το QT, μεταφέρθηκε στην παράγραφο 4.4.

Στην παράγραφο 4.4, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, συμπεριλήφθηκαν οι ακόλουθες αλλαγές:-Οι πληροφορίες που παρατίθενται υπό την υποεπικεφαλίδα των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων αναπτύχθηκαν περαιτέρω προκειμένου να συμπεριλάβουν τα συμπτώματα και τον χρόνο έναρξης της οξείας δυστονίας και ακαθισίας. Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης έχει αναφερθεί σταθερά μια αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους χρήστες αλοπεριδόλης - ο υψηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας από αλοπεριδόλη ήταν στις πρώτες 30 ημέρες και παρέμενε για τουλάχιστον 6 μήνες. Συνιστάται επίσης προσοχή κατά τη χρήση του Haldol σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερπρολακτιναιμία και σε ασθενείς με πιθανούς προλακτινοεξαρτώμενους όγκους.

Καθώς στον μεταβολισμό της αλοπεριδόλης συμμετέχει το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, το CYP2D6, η δυνητική αύξηση των συγκεντρώσεων της αλοπεριδόλης στο πλάσμα –όταν συγχωρηγείται αναστολέας του CYP3A4 ή/και του CYP2D6– μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 20 έως 40%, μολονότι σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί αυξήσεις έως και 100%, και αυτό έχει προστεθεί στην παράγραφο 4.5, Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Η παράγραφος 4.6 εναρμονίστηκε και οι πληροφορίες παρουσιάστηκαν υπό τις ξεχωριστές υποεπικεφαλίδες Κύηση, Γαλουχία και Γονιμότητα σε συμμόρφωση με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ.

Στις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ συμπεριλήφθηκαν επουσιώδεις αλλαγές. Οι αλλαγές στην ΠΧΠ, στις περιπτώσεις που αφορούσαν και τον χρήστη, αποτυπώθηκαν στο ΦΟΧ και συμφωνήθηκαν από την CHMP.

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας πραγματοποιήθηκε διαβούλευση με HCPO. Οι ερωτήσεις προς τους HCPO αφορούσαν κυρίως τις δοσολογικές συστάσεις στην κλινική πρακτική (παράγραφος 4.2), καθώς και την αντένδειξη για την δεκανοϊκή αλοπεριδόλη λόγω της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, και εάν είναι δυνατός ο ορισμός της βαρύτητας/του βαθμού της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος που οφείλεται στο αλκοόλ ή σε άλλα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και εάν υπάρχουν συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου η χρήση του Haldol Decanoate θα πρέπει να αντενδείκνυται.

Η συζήτηση και τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν οι HCPO ελήφθησαν υπόψη στις τελικές διαβουλεύσεις της CHMP όπως προαναφέρθηκε. Η τελική ένδειξη που συμφωνήθηκε παρατίθεται ανωτέρω.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK για το Haldol Decanoate και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του,

- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που προσδιορίστηκαν στην κοινοποίηση για το Haldol Decanoate και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος,
- η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος, Επιπλέον, η επιτροπή έλαβε υπόψη τη συμβουλή των οργανισμών των επαγγελματιών του τομέα της υγείας των οποίων είχε ζητηθεί η γνώμη.
- Η επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Haldol Decanoate και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Haldol Decanoate και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες οι πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο παράρτημα III για το Haldol Decanoate και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I).