

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Liek Haldol Decanoate, ester haloperidolu a kyseliny dekanovej, je depotné antipsychotikum patriace do skupiny butyrofenónov. Účinná látka haloperidol je silný antagonist receptorov dopamínu 2. typu v centrálnej nervovej sústave a v odporúčaných dávkach nemá antihistamínergický ani anticholínergický účinok a má minimálny adrenergický účinok alfa 1. Po vnútro svalovej injekcii sa liek Haldol Decanoate postupne uvoľňuje zo svalového tkaniva a pomaly hydrolyzuje na voľný haloperidol, ktorý prechádza do systémového obehu.

Liek Haldol Decanoate bol v EÚ povolený na vnútroštátnej úrovni, pričom je veľa rozdielov v znení súhrnov charakteristických vlastností lieku v rôznych členských štátoch. Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedeného lieku (a súvisiacich názvov) Európska komisia informovala sekretariát Európskej agentúry pre lieky o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku a v celej EÚ harmonizovať odlišné súhrny charakteristických vlastností lieku.

Ďalej sa uvádza kritické hodnotenie harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov a na základe konzultácií s organizáciami zdravotníckych pracovníkov HCPO odporučil výbor CHMP nasledujúce zmeny a harmonizáciu informácií o lieku Haldol Decanoate a súvisiace názvy.

Konečná indikácia schválená pre liek Haldol Decanoate je udržiavacia liečba schizofrénie a schizoafektívnej poruchy u dospelých pacientov, ktorí sú v súčasnosti stabilizovaní perorálnym haloperidolom.

Návrh znenia týkajúceho sa dávkovania v časti 4.2 sa zmenil vzhľadom na prechod z perorálneho haloperidolu, pokračovanie liečby a podávanie nedekanoátového haloperidolu v rámci doplňujúcej liečby až po maximálnu perorálnu dávku u dospelých a starších pacientov. Na základe údajov z klinických skúšaní, odporúčaní v usmerneniach a konzultácií s odborníkmi držiteľa povolenia na uvedenie na trh a organizácií HCPO sa 15 pri prechode z perorálneho haloperidolu na liek Haldol Decanoate podávaný formou injekcie s dlhodobým účinkom (LAI) podporuje faktor konverzie 10 až 15. Konkrétne usmernenie pre prechod z iných antipsychotík však nebolo navrhnuté vzhľadom na obmedzené údaje. Keďže maximálna dávka perorálneho haloperidolu u starších osôb je 5 mg/deň a používa sa faktor konverzie 15, maximálna dávka haloperidol dekanóátu u starších pacientov nesmie prekročiť 75 mg/4 týždne, ak starší pacienti už nedostávali vyššie dávky haloperidolu (perorálneho alebo ako dekanóát) na dlhotrvajúcu schizofréniu s prijateľnou tolerovateľnosťou. Keďže haloperidol sa metabolizuje najmä v pečeni, u pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča rozdeliť začiatočnú dávku na polovicu. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek budú možno tiež potrebovať nižšiu začiatočnú dávku a následné úpravy dávkovania.

Keďže liek Haldol Decanoate je depotná forma podávaná ako injekcia s dlhodobým účinkom, ktorá sa odporúča podávať každé 4 týždne, aby sa zabránilo medikačným chybám, pri ktorých sa buď haloperidol vo forme injekcie alebo haloperidol dekanóát podávajú nesprávne, držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa zaviazal uskutočniť ďalšiu analýzu bezpečnosti po uvedení lieku na trh po dokončení postupu podľa článku 30 a súčasne posúdiť následnú potrebu zmeny názvu lieku.

Kontraindikácie v časti 4.3 sa tiež zmenili tak, že zahŕňajú znenie týkajúce sa kontraindikácie kardiotoxického rizika haloperidolu. Kontraindikácie týkajúce sa detí mladších než 3 roky a dojčiacich

žien sa neuviedli vzhľadom na nedostatočné údaje na podporu takýchto kontraindikácií. Zoznam príkladov kontraindikovaných kombinácií považovaných za dôležité pre predpisujúceho lekára s cieľom informovať o riziku aditívneho účinku na predĺženie intervalu QT dvoch alebo viacerých antipsychotík predlžujúcich interval QT sa presunul do časti 4.4.

V časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní sa zaviedli tieto zmeny: -Informácie pod nadpisom extrapyramidálne symptómy sa ďalej rozpracovali tak, že zahŕňajú symptómy a čas do nástupu akútnej dystónie a akatízie. Okrem toho bola v pozorovacích štúdiách konzistentne hlásená zvýšená mortalita u starších používateľov haloperidolu – pričom najvyššie riziko mortality súvisiace s haloperidolom sa pozorovalo v prvých 30 dňoch a pretrváva aspoň 6 mesiacov. Obozretnosť sa odporúča aj v prípade, ak sa liek Haldol používa u pacientov s existujúcou hyperprolaktinémiou a u pacientov s možnými nádormi závislými od prolaktínu.

Keďže CYP3A4 a v menšej miere aj CYP2D6 sa podieľajú na metabolizme haloperidolu, možné zvýšenie plazmatických koncentrácií haloperidolu pri súbežnom podávaní inhibítora CYP3A4 a/alebo CYP2D6 môže byť v rozsahu 20 až 40 %, hoci v niektorých prípadoch sa uvádzajú zvýšenia až do 100 %, a táto informácia sa pridala v časti 4.5 Liekové a iné interakcie.

Časť 4.6 sa harmonizovala a informácie sa uviedli pod samostatnými nadpismi Gravidita, Dojčenie a Fertilita v súlade s usmernením pre súhrn charakteristických vlastností lieku.

V ostatných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku sa zaviedli menšie zmeny. Zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku sa odzrkadlili tiež v písomnej informácii pre používateľa, ak sú relevantné pre používateľa, a boli schválené výborom CHMP.

Počas tohto postupu sa uskutočnila konzultácia s organizáciami HCPO. Otázky pre organizácie HCPO sa týkali najmä odporúčaní pre dávkovanie v klinickej praxi (časť 4.2), ako aj kontraindikácie pre haloperidol vzhľadom na útlm centrálnej nervovej sústavy, a či je možné definovať závažnosť/stupeň útlmu centrálnej nervovej sústavy v dôsledku alkoholu alebo iných liekov spôsobujúcich útlm a či existujú konkrétne prípady, keď má byť použitie lieku Haldol Decanoate kontraindikované.

Výbor CHMP vzal pri záverečných rokovaní na vedomie diskusiu a závery, ktoré dosiahli organizácie HCPO, ako sa uvádza vyššie. Konečná schválená indikácia je uvedená vyššie.

#### **Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP**

keďže:

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 30 smernice č. 2001/83/ES pre liek Haldol Decanoate a súvisiace názvy,
- výbor vzal na vedomie rozdiely zistené v oznámení o lieku Haldol Decanoate a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach informácií o lieku,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku, výbor vzal tiež na vedomie odporúčanie organizácií zdravotníckych pracovníkov,
- výbor schválil harmonizované informácie o lieku Haldol Decanoate a súvisiace názvy.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Haldol Decanoate a súvisiace názvy ostáva priaznivý a podlieha schváleným zmenám v informáciách o lieku.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh a informácie o lieku sú uvedené v prílohe III pre liek Haldol Decanoate a súvisiace názvy (pozri prílohu I).