

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Zdravilo Haldol Decanoate, ki vsebuje ester haloperidola in dekanajsko kislino, je depo antipsihotik, ki spada v skupino butirofenonov. Zdravilna učinkovina haloperidol je močan antagonist osrednjega dopaminskega receptorja tipa 2, ki nima antihistaminergičnega ali antiholinergičnega delovanja v priporočenih odmerkih in ima minimalno adrenergično delovanje alfa 1. Zdravilo Haldol Decanoate se po intramuskularni injekciji (i.m.) postopoma sprosti iz mišičnega tkiva in počasi hidrolizira v prosti haloperidol, ki vstopi v krvni obtok.

Zdravilo Haldol Decanoate je bilo odobreno na nacionalni ravni v EU z veliko razlikami v besedilu povzetka glavnih značilnosti zdravila v posameznih državah članicah. Zaradi razhajajočih se nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z odobritvijo zgoraj navedenega zdravila (in povezanih imen), je Evropska komisija obvestila sekretariat Evropske agencije za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES z namenom razrešitve razhajanj med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila in uskladitve razhajajočih se informacij po vsej EU.

V nadaljevanju je obravnavana kritična ocena usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov in posvetovanj z organizacijami zdravstvenih delavcev je odbor CHMP priporočil naslednjo spremembo in uskladitev informacij o zdravilu za zdravilo Haldol Decanoate in povezana imena.

Usklajena indikacija za zdravilo Haldol Decanoate je vzdrževalno zdravljenje shizofrenije in shizoafektivne motnje pri odraslih bolnikih, ki sta trenutno stabilizirani s peroralnim haloperidolom.

Predlog besedila odmerjanja v poglavju 4.2 je bil spremenjen glede prehoda s peroralnega haloperidola, nadaljevanja zdravljenja in dodajanja haloperidola brez dekanooata do največjega peroralnega odmerka pri odraslih in starejših bolnikih. Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj in priporočil iz smernic ter posvetovanj s strokovnjaki, opravljenih pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom in organizacijah zdravstvenih delavcev, obstaja podpora za konverzijski faktor 10 do 15 pri prehodu s peroralnega haloperidola na zdravilo Haldol Decanoate z dolgotrajnim delovanjem za injiciranje. Vendar zaradi pomanjkanja podatkov natančnejša navodila za prehod z drugih antipsihotikov niso bila predlagana. Glede na to da je največji odmerek peroralnega haloperidola pri starejših bolnikih 5 mg/dan, pri uporabi konverzijskega faktorja 15 največji odmerek haloperidoldekanooata pri starejših bolnikih ne sme biti večji od 75 mg/4 tedne, razen če so starejši bolniki že prejeli večje odmerke haloperidola (peroralno ali v obliki dekanooata) za dolgotrajno shizofrenijo in so jih sprejemljivo prenašali. Pri bolnikih z jetrno okvaro je priporočljivo prepoloviti začetni odmerek, saj se haloperidol obsežno presnavlja v jetrih. Tudi pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je morda potreben manjši začetni odmerek z naknadnimi prilagoditvami.

Da bi preprečili napake pri zdravljenju zaradi nenamerne dajanja haloperidola za injiciranje ali haloperidoldekanooata v povezavi s priporočilom, da se zdravilo Haldol Decanoate v depo formulaciji za injiciranje z dolgotrajnim delovanjem daje vsake 4 tedne, se je imetnik dovoljenja za promet zavezal, da po končani napotitvi v skladu s členom 30 izvede dodatno analizo varnosti po dajanju zdravila na trg p in oceni potrebo po spremembi imena zdravila.

Spremenjene so bile tudi kontraindikacije v poglavju 4.3, da vključujejo tudi besedilo v zvezi s kontraindikacijo glede tveganja kardiotsičnosti haloperidola. Kontraindikacije, ki se nanašajo na otroke, mlajše od 3 let, in doječe matere, niso bile vključene zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov za podporo takim kontraindikacijam. Seznam primerov kontraindiciranih kombinacij, ki se

štejejo za bistvene za informiranost zdravnika o tveganju aditivnega učinka podaljševanja intervala QT dveh ali več antipsihotikov, ki podaljšujejo interval QT, je premaknjen v poglavje 4.4.

V poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi so bile vključene naslednje spremembe: -Informacije pod podnaslovom o ekstrapiramidnih simptomih so bile dopolnjene s simptomi in časom do pojava akutne distonije in akatizije. Poleg tega so opazovalne študije dosledno poročale o večji umrljivosti pri starejših uporabnikih haloperidola. Največje tveganje umrljivosti zaradi haloperidola je bilo v prvih 30 dneh in je trajalo najmanj 6 mesecev. Previdnost je priporočljiva tudi pri uporabi zdravila Haldol pri bolnikih z obstoječo hiperprolaktinemijo in bolnikih s sumom na tumorje, odvisne od prolaktina.

Ker CYP3A4 in v manjši meri tudi CYP2D6 sodelujeta pri presnovi haloperidola, je morebitno povečanje koncentracije haloperidola v plazmi ob sočasni uporabi zaviralca CYP3A4 in/ali CYP2D6 v razponu od 20 do 40 %, čeprav so v nekaterih primerih ugotovili povečanje do 100 %. To je bilo dodano v poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij.

Poglavje 4.6 je bilo usklajeno in informacije so bile predstavljene v ločenih podpoglavjih Nosečnost, Dojenje in Plodnost v skladu s smernico o povzetku glavnih značilnosti zdravila.

V preostale dele povzetka glavnih značilnosti zdravila so bile vključene manjše spremembe. Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki so pomembne za uporabnika, so bile prenesene tudi v navodilo za uporabo in potrjene s strani odbora CHMP.

Med postopkom je bilo opravljeno posvetovanje z organizacijami zdravstvenih delavcev. Vprašanja za organizacije zdravstvenih delavcev so se v glavnem nanašala na priporočila za odmerjanje v klinični praksi (poglavje 4.2), kontraindikacije za haloperidoldekanoat zaradi depresije centralnega živčnega sistema, ali je mogoče določiti resnost/stopnjo depresije centralnega živčnega sistema zaradi alkohola ali drugih depresijskih zdravil, in ali obstajajo posebni primeri, v katerih je treba uporabo zdravila Haldol Decanoate kontraindicirati.

Razprava in sklepi organizacij zdravstvenih delavcev so bili upoštevani pri končni razpravi odbora CHMP, kot je navedeno zgoraj. Končna usklajena indikacija je navedena zgoraj.

#### **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Haldol Decanoate in povezana imena;
- odbor je obravnaval razlike, ugotovljene v obvestilu za zdravilo Haldol Decanoate in povezana imena, ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor CHMP je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Poleg tega je odbor upošteval nasvet posvetovanj organizacij zdravstvenih delavcev;
- odbor se je strinjal z usklajenimi informacijami o zdravilu Haldol Decanoate in povezanih imenih.

Odbor je glede na zgoraj navedeno menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Haldol Decanoate in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor je posledično priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Haldol Decanoate in povezana imena, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I).