

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Haldol Decanoate, en ester av haloperidol och dekansyra, är ett antipsykotiskt läkemedel i depotberedning som tillhör gruppen butyrofenoner. Den aktiva substansen, haloperidol, är en potent central dopamin typ 2-receptorantagonist, utan antihistaminerg eller antikolinerg aktivitet vid de rekommenderade doserna och som utövar minimal alfa 1-adrenerg aktivitet. Efter intramuskulär injektion (im) frisätts Haldol Decanoate gradvis från muskelvävnaden och hydrolyseras långsamt till fritt haloperidol, som når det stora kretsloppet.

Haldol Decanoate har godkänts nationellt inom EU med många skillnader i ordalydelsen i produktresumén i de olika medlemsstaterna. De avvikande nationella beslut som EU-länderna fattat för att godkänna denna produkt (och dess associerade namn) ledde till att Europeiska kommissionen informerade Europeiska läkemedelsmyndighetens sekretariat om en formell hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att undanröja skillnaderna mellan de nationellt godkända produktresuméerna och därigenom harmonisera de avvikande produktresuméerna inom EU.

En kritisk utvärdering av den harmoniserade produktresumé som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning diskuteras nedan.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Baserat på granskningen av alla tillgängliga data och samråden med vårdpersonalsorganisationerna rekommenderade CHMP följande revidering och harmonisering av produktinformationen för Haldol Decanoate och associerade namn.

Den slutgiltiga indikationen som avtalades för Haldol Decanoate är för underhållsbehandling av schizofreni och schizoaffektiv störning hos vuxna patienter som för närvarande stabiliseras med oralt haloperidol.

Den förslagna ordalydelsen för doseringen i avsnitt 4.2 har reviderats med hänsyn till övergången från oralt haloperidol, fortsättning av behandlingen och tillskottet med icke-dekanoathaloperidol upp till maximal oral dos, hos vuxna och äldre personer. Kliniska provningsdata, vägledande rekommendationer och expertsamråd av innehavaren av godkännande för försäljning och av vårdpersonalsorganisationerna stödjer en omvandlingsfaktor på 10–15 vid byte från oralt haloperidol till det långverkande injicerbara (LAI) Haldol Decanoate. En särskild vägledning om byte från andra antipsykotika har dock föreslagits på grund av begränsade data. Mot bakgrund av den maximala dosen av oralt haloperidol hos äldre på 5 mg/dag och tillämpningen av omvandlingsfaktorn på 15, får inte den maximala dosen av haloperidoldekanoat överskrida 75 mg/4 veckor hos äldre om inte de äldre patienterna redan har fått högre doser av haloperidol (oralt eller dekanoat) för långvarig schizofreni med godtagbar tolerabilitet. Hos patienter med leverinsufficiens rekommenderas det att den initiala dosen halveras eftersom haloperidol genomgår omfattande metabolisering i levern. Dessutom kan patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion behöva en lägre initial dos, med senare justeringar.

Eftersom Haldol Decanoate är en injicerbar långverkande depotberedning som rekommenderas för användning var 4:e vecka har innehavaren av godkännande för försäljning, för att undvika medicineringsfel där antingen injicerbart haloperidol eller haloperidoldekanoat administreras av misstag, åtagit sig att utföra ytterligare säkerhetsanalys efter godkännande för försäljning efter avslutad hänskjutning enligt artikel 30, och att bedöma behovet av att därefter byta läkemedlets namn.

Kontraindikationerna i avsnitt 4.3 ändrades även till att innefatta ordalydelsen för kontraindikationen kardiotoxisk risk av haloperidol. Kontraindikationer för barn under 3 år och ammande kvinnor ingår inte till följd av bristen på lämpliga data till stöd för sådana kontraindikationer. Listan över exempel på kontraindicerade kombinationer som ansågs viktiga för att informera förskrivaren om risken för en

additiv effekt av QT-förlängning hos två eller fler QT-förlängande antipsykotika, flyttades till avsnitt 4.4.

I avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, har följande ändringar lagts in:-Informationen under underrubriken extrapyramidala symtom vidareutvecklades till att innefatta symtomen på och tiden till debuten av akut dystoni och akatisi. Vidare har observationsstudier genomgående rapporterat en ökad mortalitet hos äldre användare av haloperidol – den högsta mortalitetsrisken med haloperidol förelåg under de första 30 dagarna och kvarstår i minst 6 månader. Försiktighet rekommenderas även vid användning av Haldol till patienter med redan befintlig hyperprolaktinemi och till patienter med möjliga prolaktin-beroende tumörer.

Eftersom CYP3A4 och i mindre grad CYP2D6 medverkar i metaboliseringen av haloperidol kan den potentiella ökningen av plasmakoncentrationerna av haloperidol vid samadministrering av en CYP3A4- och/eller CYP2D6-hämmare variera mellan 20 procent och 40 procent, även om ökningarna upp till 100 procent har rapporterats i vissa fall. Detta har lagts till i avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

Avsnitt 4.6 har harmoniserats och informationen under de separata underrubrikerna Fertilitet, graviditet och amning presenterats i enlighet med riktlinjen för produktresuméer.

Mindre ändringar har gjorts i de återstående avsnitten i produktresumén. Ändringarna i produktresumén, när de är relevanta för användaren, har även återgetts i bipacksedeln och avtalats med CHMP.

Ett samråd med vårdpersonalsorganisationerna utfördes under detta förfarande. Frågorna till vårdpersonalsorganisationerna gällde främst doseringsrekommendationerna i klinisk praxis (avsnitt 4.2), samt kontraindikationen för haloperidoldekanoat på grund av depression av centrala nervsystemet, och om det var möjligt att definiera svårighetsgraden/graden av depression av centrala nervsystemet till följd av alkohol eller andra dämpande läkemedel, liksom om det finns specifika fall där användningen av Haldol Decanoate bör vara kontraindicerad.

Diskussionen och slutsatserna inom vårdpersonalsorganisationerna beaktades i CHMP:s slutliga överläggningar, såsom nämns ovan. Den slutgiltiga avtalade indikationen kan ses ovan.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för Haldol Decanoate och associerade namn.
- Kommittén beaktade de avvikelser som identifierats i anmälan för Haldol Decanoate och associerade namn, liksom de återstående avsnitten i produktresumén.
- Kommittén granskade samtliga data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen. Dessutom beaktade kommittén råden från de anlidade vårdpersonalsorganisationerna.
- Kommittén enades om en harmoniserad produktinformation för Haldol Decanoate och associerade namn.

Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för Haldol Decanoate och associerade namn är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de avtalade ändringarna görs i produktinformationen.

Följaktligen rekommenderar kommittén en ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktinformationen återfinns i bilaga III för Haldol Decanoate och associerade namn (se bilaga I).