

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Haldol, dat de werkzame stof haloperidol bevat, is een antipsychoticum dat behoort tot de butyrofenonengroep. Het is een krachtige centrale dopamine-type-2-receptorantagonist, die bij de aanbevolen doseringen geen antihistaminerge of anticholinerge activiteit en minimale alfa-1-adrenerge activiteit heeft.

Haldol is nationaal goedgekeurd in de Europese Unie (EU) met diverse verschillen in de formulering van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) in de verschillende lidstaten. Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van het voornoemde middel (en verwante namen), kondigde de Europese Commissie (EC) aan het secretariaat van het Europees Geneesmiddelenbureau een officiële verwijzing aan overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde SPC's weg te nemen en deze uiteenlopende SPC's in de hele EU zo te harmoniseren.

Een kritische beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde geharmoniseerde SPC wordt hieronder besproken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Op basis van de bestudering van alle beschikbare gegevens, het overleg met de HCPO's (Healthcare Professional Organisations, medische beroepsorganisaties) en de wetenschappelijke adviesgroep (SAG) voor psychiatrie adviseerde het CHMP de volgende wijzigingen om de productinformatie voor de orale en injecteerbare formuleringen van Haldol te harmoniseren.

De gewijzigde indicaties zijn:

voor de orale formuleringen:

- behandeling van schizofrenie en schizoaffectieve stoornis;
- acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald;
- behandeling van matige tot ernstige manische episodes in verband met type I-bipolaire stoornis;
- behandeling van acute psychomotorische agitatie die wordt geassocieerd met psychotische stoornis of manische episodes van type I-bipolaire stoornis;
- behandeling van aanhoudende agressie en psychotische symptomen bij patiënten met matige tot ernstige dementie door de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald en wanneer er een risico bestaat dat patiënten zichzelf of anderen letsel toebrengen;
- behandeling van ticstoornissen, waaronder gilles-de-la-tourettesyndroom, bij patiënten met ernstige stoornis nadat educatieve, psychologische en andere farmacologische behandelingen hebben gefaald;
- behandeling van lichte tot matige chorea bij de ziekte van Huntington, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen;

voor de injecteerbare formuleringen:

- het snel onder controle krijgen van acute psychomotorische agitatie die wordt geassocieerd met psychotische stoornis of manische episodes van type I-bipolaire stoornis wanneer orale therapie niet passend is;

- acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald;
- behandeling van lichte tot matige chorea bij de ziekte van Huntington, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen en orale therapie niet passend is;
- enkelvoudige of gecombineerde profylaxe bij patiënten met een matig tot hoog risico op misselijkheid en braken na operatieve ingrepen, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen;
- combinatiebehandeling van misselijkheid en braken na operatieve ingrepen, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen.

Pediatrische indicaties werden alleen goedgekeurd voor de orale formuleringen voor de behandeling van:

- schizofrenie bij adolescenten van 13 tot 17 jaar oud wanneer andere farmacologische behandelingen hebben gefaald of niet worden verdragen;
- aanhoudende ernstige agressie bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar oud met autisme of pervasieve ontwikkelingsstoornissen, wanneer andere behandelingen hebben gefaald of niet worden verdragen;
- ticstoornissen, waaronder gilles-de-la-tourettesyndroom, bij kinderen en adolescenten van 10 tot 17 jaar oud met ernstige stoornis nadat educatieve, psychologische en andere farmacologische behandelingen hebben gefaald.

Wat betreft de dosering, rubriek 4.2 van de SPC, werden de aanvangs- en maximale doses verduidelijkt en vermeld voor iedere indicatie, voor alle patiëntenpopulaties - volwassenen, ouderen en pediatrie patiënten. Er werd overeengekomen dat de maximum dosis bij oudere patiënten 5 mg/dag moet zijn, terwijl hogere doses alleen moeten worden overwogen bij patiënten die hogere doses hebben verdragen en na herbeoordeling van het baten-risicoprofiel van de individuele patiënt. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt aanbevolen de aanvangsdosis te halveren, aangezien haloperidol in hoge mate wordt gemetaboliseerd in de lever. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis moet mogelijk ook een lagere aanvangsdosis worden toegediend, met daaropvolgende dosisaanpassingen.

Tevens werd in rubriek 4.3 de formulering met betrekking tot de contra-indicatie voor het cardiotoxisch risico van haloperidol opgenomen. Contra-indicaties met betrekking tot kinderen jonger dan 3 jaar oud en vrouwen die borstvoeding geven werden niet opgenomen vanwege een gebrek aan adequate gegevens ter ondersteuning van dergelijke contra-indicaties. De lijst met voorbeelden van gecontra-indiceerde combinaties die essentieel worden geacht om de voorschrijvende arts te informeren over het risico op een additief QT-verlengend effect van twee of meer QT-verlengende antipsychotica, werd verplaatst naar rubriek 4.4.

In rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) werden de volgende wijzigingen opgenomen: Het risico op een snelle overgang naar depressie bij patiëntenpopulaties met bipolaire stoornis werd toegevoegd onder een afzonderlijk kopje, waar ook een aanbeveling werd gedaan voor nauwlettend toezicht op patiënten, met name patiënten met een hoog risico. De informatie onder het kopje extrapiramidale symptomen werd verder aangevuld met de symptomen en de tijd tot het ontstaan van acute dystonie en acathisie. Verder wezen observationele onderzoeken consistent op een verhoogde mortaliteit bij oudere patiënten die haloperidol gebruiken - het mortaliteitsrisico bij gebruik van haloperidol was het hoogst tijdens de eerste 30 dagen en hield ten minste 6 maanden aan. Ook is voorzichtigheid geboden wanneer Haldol wordt gebruikt bij patiënten met bestaande hyperprolactinemie en bij patiënten met mogelijke prolactine-afhankelijke tumoren.

Aangezien CYP3A4 en, in mindere mate, CYP2D6 een rol spelen bij het metabolisme van haloperidol, kan de potentiële verhoging van de plasmaconcentraties van haloperidol variëren tussen 20 en 40% wanneer gelijktijdig een CYP3A4- en/of CYP2D6-remmer wordt toegediend, hoewel in enkele gevallen verhogingen van wel 100% werden gemeld; dit is toegevoegd in rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

Rubriek 4.6 is geharmoniseerd en de informatie wordt overeenkomstig de SPC-richtsnoer gepresenteerd onder de afzonderlijke kopjes Zwangerschap, Borstvoeding en Vruchtbaarheid.

In rubriek 4.8 Bijwerkingen werd angio-oedeem toegevoegd en in rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen werd aanvullende informatie opgenomen over de werkingsplaats van injecteerbare haloperidol bij de behandeling en profylaxe van misselijkheid en braken.

In rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen werd de opmerking opgenomen dat terugconversie naar haloperidol niet volledig kan worden uitgesloten hoewel het niet mogelijk is het effect van terugoxidatie van gereduceerd haloperidol naar haloperidol op de halfwaardetijd, klaring en activiteit van haloperidol te kwantificeren. Het wordt geadviseerd in individuele gevallen de meting van de concentratie haloperidol te overwegen.

Er werden kleine wijzigingen opgenomen in de overige rubrieken van de SPC. De veranderingen in de SPC, die door het CHMP werden onderschreven, werden ook weergegeven in de bijsluiters, voor zover ze relevant waren voor de gebruiker.

Op verzoek van het CHMP werden tijdens deze procedure een SAG en HCPO's geraadpleegd.

De vragen aan de HCPO's hadden voornamelijk betrekking op de klinische waarde van de indicaties (rubriek 4.1) en de doseringsaanbevelingen in de klinische praktijk (rubriek 4.2), alsook op de contra-indicaties voor haloperidol vanwege depressie van het centrale zenuwstelsel. Ook werd gevraagd of het mogelijk was de ernst/mate van depressie van het centraal zenuwstelsel als gevolg van alcohol of andere CZS-dempende middelen te definiëren en of er specifieke gevallen zijn waarbij het gebruik van haloperidol gecontra-indiceerd dient te worden. De SAG Psychiatrie werd geraadpleegd over de klinische waarde van de volgende indicaties voor volwassenen en kinderen (rubriek 4.1) en ook over de doseringsaanbevelingen in de klinische praktijk (rubriek 4.2):

- behandeling van schizofrenie bij pediatrische patiënten;
- agitatie, agressie en psychotische symptomen die worden geassocieerd met dementie;
- behandeling van acute alcoholintoxicatie;
- ticstoornissen waaronder gilles-de-la-tourettesyndroom;
- symptomen van aanhoudende agressie bij kinderen met autisme of pervasieve ontwikkelingsstoornissen.

De discussie en de conclusies van de HCPO's en de SAG Psychiatrie werden in aanmerking genomen bij de beoordeling door het CHMP en worden weergegeven in de bovengenoemde desbetreffende rubrieken.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voor Haldol en verwante namen beoordeeld;
- het CHMP heeft de geïdentificeerde verschillen in de kennisgeving voor Haldol en verwante namen in aanmerking genomen, evenals de overige rubrieken van de productinformatie;

- het CHMP heeft alle gegevens beoordeeld die door de vergunninghouder zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie; daarnaast heeft het CHMP het advies van de geraadpleegde HCPO's en de SAG Psychiatrie in overweging genomen;
- het CHMP heeft ingestemd met de geharmoniseerde productinformatie voor Haldol en verwante namen;

heeft het CHMP, gezien het bovenstaande, geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Haldol en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III voor Haldol en verwante namen (zie bijlage I).