

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud (concentratie)
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Vorgartenstraße 206B AT-1020 Vienna Austria	Haldol Decanoat	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Oostenrijk	Janssen-Cilag Pharma GmbH Vorgartenstraße 206B AT-1020 Vienna Austria	Haldol Decanoat	150 mg/3 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
België	Janssen-Cilag NV Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoas	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
België	Janssen-Cilag NV Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoas	150 mg/3 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
België	Janssen-Cilag NV Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoas	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Cyprus	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoate	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Cyprus	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoate	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud (concentratie)
Denemarken	Janssen-Cilag A/S Bregnerødvej 133 3460 Birkerød Denmark	Serenase Dekanoat	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Denemarken	Janssen-Cilag A/S Bregnerødvej 133 3460 Birkerød Denmark	Serenase Dekanoat	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Finland	Janssen-Cilag Oy Vaisalandie 2 02130 Espoo Finland	Serenase Depot	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Finland	Janssen-Cilag Oy Vaisalandie 2 02130 Espoo Finland	Serenase Depot	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Frankrijk	Janssen-Cilag 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003 F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9 France	Haldol Decanoas	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Germany	Haldol - Janssen Decanoat Depot	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Duitsland	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Germany	Haldol - Janssen Decanoat Depot 3ml	150 mg/3 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud (concentratie)
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave, Pefki Athens GR-151 21 Greece	Aloperidin Decanoas	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave, Pefki Athens GR-151 21 Greece	Aloperidin Decanoas	150 mg/3 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Griekenland	Janssen-Cilag Pharmaceutical S.A.C.I. 56 Eirinis Ave, Pefki, Athens GR-151 21 Greece	Aloperidin Decanoas	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
IJsland	Janssen-Cilag AB Box 4042 16904 Solna Sweden	Haldol Depot	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Ierland	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Haldol Decanoate	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud (concentratie)
Ierland	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Haldol Decanoate	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Italië	Janssen-Cilag SpA Via M.Buonarroti, 23 I-20093 Cologno Monzese MI, Italy	Haldol Decanoas	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Italië	Janssen-Cilag SpA Via M.Buonarroti, 23 I-20093 Cologno Monzese MI, Italy	Haldol Decanoas	150 mg/3 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Luxemburg	Janssen-Cilag NV Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoas	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Luxemburg	Janssen-Cilag NV Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoas	150 mg/3 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Luxemburg	Janssen-Cilag NV Antwerpseweg 15-17 B-2340 Beerse Belgium	Haldol Decanoas	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud (concentratie)
Nederland	Janssen-Cilag BV Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg The Netherlands	Haldol Decanoas oplossing voor injectie 50 mg/ml	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Nederland	Janssen-Cilag BV Dr. Paul Janssenweg 150 5026 RH Tilburg The Netherlands	Haldol Decanoas oplossing voor injectie 100 mg/ml	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Noorwegen	JANSSEN-CILAG AS Drammensveien 288 0283 Oslo Norway	Haldol Depot	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Portugal	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A, Queluz de Baixo2734 503 Barcarena Portugal	Haldol Decanoato	50 mg/ 1 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Portugal	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A, Queluz de Baixo 2734 503 Barcarena Portugal	Haldol Decanoato	100 mg/1 ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Zweden	Janssen-Cilag AB Box 4042 16904 Solna Sweden	Haldol Depot	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud (concentratie)
Zweden	Janssen-Cilag AB Box 4042 16904 Solna Sweden	Haldol Depot	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG United Kingdom	Haldol Decanoate	50 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	50 mg/ml
Verenigd Koninkrijk	Janssen-Cilag Limited 50-100 Holmers Farm Way High Wycombe Buckinghamshire HP12 4EG, United Kingdom	Haldol Decanoate	100 mg/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	100 mg/ml

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Haldol Decanoate - een ester van haloperidol en decaanzuur is een depotantipsychoticum dat behoort tot de butyrofenonengroep. De werkzame stof haloperidol 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. Na intramusculaire injectie (IM) wordt Haldol Decanoate geleidelijk afgegeven door spierweefsel en langzaam gehydrolyseerd tot vrij haloperidol, dat in de systemische circulatie terechtkomt.

Haldol Decanoate is nationaal goedgekeurd in de 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 en het overleg met de HCPO's (Healthcare Professional Organisations, medische beroepsorganisaties) adviseerde het CHMP de volgende wijziging en harmonisatie van de productinformatie voor Haldol Decanoate en verwante namen.

De indicatie die uiteindelijk werd goedgekeurd voor Haldol Decanoate is voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie en schizoaffectieve stoornis bij volwassen patiënten die momenteel wordt gestabiliseerd met orale haloperidol.

De voorgestelde formulering voor de dosering in rubriek 4.2 werd herzien met betrekking tot de overschakeling van orale haloperidol, voortzetting van de behandeling en suppletie met niet-decanoate haloperidol tot een maximale orale dosis, bij volwassenen en ouderen. Op basis van klinische onderzoeksgegevens, aanbevelingen in de richtlijnen en de raadpleging van deskundigen door de vergunninghouder en door de HCPO's wordt een conversiefactor 10 tot 15 ondersteund bij overschakeling van orale haloperidol naar het langwerkende injecteerbare (LAI) Haldol Decanoate. Specifieke richtsnoeren over de overschakeling van andere antipsychotica werden echter niet voorgesteld vanwege de beperkte beschikbare gegevens. Aangezien de maximale dosis orale haloperidol bij ouderen 5 mg per dag is en uitgaande van de conversiefactor 15, mag de maximale dosis haloperidol decanoate bij oudere patiënten niet hoger zijn dan 75 mg per 4 weken tenzij deze patiënten al eerder hogere doses haloperidol (orale of decanoate) toegediend hebben gekregen voor langdurige schizofrenie met een aanvaardbare verdraagbaarheid. 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.

Aangezien Haldol Decanoate een injecteerbare langwerkende depotformulering is die bij voorkeur eenmaal per 4 weken wordt toegediend, heeft de vergunninghouder zich ertoe verbonden na afronding van de verwijzing krachtens artikel 30 een verdere veiligheidsanalyse na het in de handel brengen uit te voeren en daarna te beoordelen of het noodzakelijk is de naam van het geneesmiddel te veranderen, ter voorkoming van medicatiefouten waarbij injecteerbare haloperidol of haloperidol decanoate abusievelijk wordt toegediend.

De contra-indicaties in rubriek 4.3 werden ook gewijzigd om de formulering met betrekking tot de contra-indicatie voor het cardiotoxisch risico van haloperidol op te nemen. 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:-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.

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

Tijdens deze procedure werden HCPO's geraadpleegd. De vragen aan de HCPO's hadden voornamelijk betrekking op de doseringsaanbevelingen in de klinische praktijk (rubriek 4.2) alsook op de contra-indicaties voor haloperidol decanoate 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 Haldol Decanoate gecontra-indiceerd dient te worden.

De discussie en de conclusies van de HCPO's werden in aanmerking genomen bij de definitieve afwegingen van het CHMP, zoals hierboven weergegeven. De indicatie die uiteindelijk werd goedgekeurd is hierboven te vinden.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voor Haldol Decanoate en verwante namen beoordeeld;
- het CHMP heeft de geïdentificeerde verschillen in de kennisgeving voor Haldol Decanoate 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 in overweging genomen;

- het CHMP heeft ingestemd met de geharmoniseerde productinformatie voor Haldol Decanoate en verwante namen;

heeft het CHMP, gezien het bovenstaande, geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Haldol Decanoate 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 Decanoate en verwante namen (zie bijlage I).