

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Haldol Decanoate – ester haloperydolu i kwasu dekanowego – jest lekiem przeciwpsychotycznym depot należącym do grupy pochodnych butyrofenonu. Substancja czynna haloperydol jest silnym antagonistą ośrodkowych receptorów dopaminergicznych typu 2, który w zalecanych dawkach nie wykazuje działania antyhistaminergicznego ani antycholinergicznego i ma minimalne działanie alfa1-adrenergiczne. Po wstrzyknięciu domięśniowym (IM), Haldol Decanoate stopniowo uwalnia się z tkanki mięśniowej i powoli ulega hydrolizie do wolnego haloperydolu, który przechodzi do krążenia ustrojowego.

Haldol Decanoate został zatwierdzony na szczepku krajowym w Unii Europejskiej (UE) z wieloma różnicami w treści charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) w różnych państwach członkowskich. Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczepku krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionego produktu (i nazw produktów związanych), Komisja Europejska powiadomiła sekretariat Europejskiej Agencji Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji charakterystyki produktu leczniczego i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę ujednoliconych ChPL zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych i konsultacji z organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia, CHMP zalecił wprowadzenie następujących poprawek i ujednolicenie informacji o produkcie dla leku Haldol Decanoate i nazw produktów związanych.

Ostatecznym wskazaniem uzgodnionym dla leku Haldol decanoate jest leczenie podtrzymujące schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych u pacjentów dorosłych, u których obecnie uzyskano stabilizację przy zastosowaniu doustnego haloperydolu.

Propozycję treści dla dawkowania w punkcie 4.2 zweryfikowano w odniesieniu do przejścia z doustnego haloperydolu, kontynuacji leczenia i suplementacji haloperydolem niebędącym w postaci dekanianu do maksymalnej dawki doustnej, u osób dorosłych i w podeszłym wieku. Na podstawie danych z badań klinicznych, zaleceń zawartych w wytycznych i konsultacji z ekspertami przez podmiot odpowiedzialny i organizacje fachowych pracowników ochrony zdrowia, potwierdzono współczynnik konwersji 10 do 15 przy przejściu z doustnego haloperydolu na długodziałający preparat Haldol Decanoate do wstrzykiwań. Nie zaproponowano jednak szczegółowych wytycznych dotyczących przejścia z innych leków przeciwpsychotycznych z uwagi na ograniczone dane. Biorąc pod uwagę, że maksymalna dawka doustnego haloperydolu u osób w podeszłym wieku wynosi 5 mg/dobę i stosując współczynnik konwersji równy 15, maksymalna dawka dekanianu haloperydolu nie może przekraczać 75 mg/4tyg. u osób w podeszłym wieku, o ile pacjenci w podeszłym wieku nie otrzymywali wcześniej wyższych dawek haloperydolu (w postaci doustnej lub dekanianu) z powodu długotrwałej schizofrenii przy akceptowalnej tolerancji leku. U pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby zalecane jest zastosowanie połowy dawki początkowej, ponieważ haloperydol ulega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie. Niższa dawka początkowa może być także konieczna u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek, po czym należy dokonać stosownej modyfikacji dawki.

Z uwagi na to, że Haldol Decanoate jest długodziałającym preparatem depot do wstrzykiwań o zalecanym stosowaniu raz na 4 tygodnie, w celu uniknięcia błędów w podawaniu haloperydolu do wstrzykiwań lub dekanianu haloperydolu podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do przeprowadzenia dodatkowej porejestacyjnej analizy bezpieczeństwa po zakończeniu procedury

arbitrażowej zgodnej z art. 30, przy jednoczesnej ocenie konieczności zmiany nazwy produktu leczniczego.

Wprowadzono także poprawki do przeciwwskazań w punkcie 4.3, obejmujące dodanie przeciwwskazania dotyczącego ryzyka kardi toksyczności haloperydolu. Przeciwwskazania dotyczące dzieci w wieku poniżej 3 lat i kobiet karmiących piersią nie zostały wprowadzone z uwagi na brak stosownych danych na poparcie takich przeciwwskazań. Listę przykładów przeciwwskazanych kombinacji leków uznawanych za niezbędne dla lekarza przepisującego lek w celu poinformowania o ryzyku dodatkowego działania wydłużającego odstępow QT w przypadku dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych wydłużających odstępow QT przeniesiono do punktu 4.4.

W punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” wprowadzono następujące zmiany: Informacje pod nagłówkiem dotyczącym objawów pozapiramidowych uzupełniono dodatkowo o objawy i czas do wystąpienia ostrej dystonii i akatyzji. Ponadto w badaniach obserwacyjnych zgodnie informowano o zwiększonej śmiertelności u osób w podeszłym wieku stosujących haloperydol. Największe ryzyko śmiertelności w związku z haloperydolem występowało w ciągu pierwszych 30 dni i utrzymywało się przez co najmniej 6 miesięcy. Należy także zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Haldol u pacjentów z występującą wcześniej hiperprolaktynemią oraz u pacjentów z możliwością występowania guzów prolaktynozależnych.--

Z uwagi na udział CYP3A4 oraz – w mniejszym stopniu – CYP2D6 w metabolizmie haloperydolu, potencjalny wzrost stężenia haloperydolu w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania inhibitora CYP3A4 i/lub CYP2D6 może wynosić od 20 do 40%, chociaż w niektórych przypadkach informowano o wzroście wynoszącym nawet 100%. Informację tę dodano do punktu 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”.

Ujednolicono punkt 4.6 i informacje przedstawiono pod oddzielnymi nagłówkami „Cięża”, „Laktacja” i „Płodność” zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL.

W pozostałych punktach ChPL wprowadzono niewielkie zmiany. Zmiany w ChPL istotne dla użytkownika uwzględniono także w ulotce dla pacjenta i zostały one zaaprobowane przez CHMP.

W trakcie tej procedury przeprowadzono konsultacje z organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia. Pytania do organizacji fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczyły głównie zaleceń dotyczących dawkowania w praktyce klinicznej (punkt 4.2) oraz przeciwwskazań do stosowania dekanianu haloperydolu z powodu depresji ośrodkowego układu nerwowego oraz kwestii, czy możliwe jest określenie ciężkości/stopnia depresji ośrodkowego układu nerwowego w związku z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi wywierającymi działanie depresyjne oraz czy istnieją szczególne przypadki, w których stosowanie leku Haldol Decanoate powinno być przeciwwskazane.

CHMP w swojej końcowej ocenie uwzględnił dyskusję z organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz osiągnięte wnioski, jak wspomniano powyżej. Końcowe uzgodnione wskazania przedstawiono powyżej.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE dla leku Haldol Decanoate i nazw produktów związanych;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Haldol Decanoate (i nazw produktów związanych) oraz w pozostałych punktach druków informacyjnych;

- Komitet przeanalizował całość danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na poparcie zaproponowanego ujednolicenia druków informacyjnych. Ponadto Komitet uwzględnił uwagi wynikające z konsultacji z organizacjami fachowych pracowników ochrony zdrowia.
- Komitet zaakceptował ujednoliconą informację o produkcie dla produktu Haldol Decanoate i nazw produktów związanych.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Haldol Decanoate i nazw produktów związanych pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych.

Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których druki informacyjne przedstawiono w Aneksie III dla leku Haldol Decanoate i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).