

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Haldol Decanoate - un ester al haloperidolului cu acidul decanoic - este un antipsihotic depozit din grupa butirofenonei. Substanța activă, haloperidolul, este un antagonist potent al receptorilor centrali de tip 2 ai dopaminei, care nu prezintă activitate antihistaminergică sau anticolinergică la dozele recomandate și exercită o activitate alfa 1-adrenergică minimă. După injectarea intramusculară (IM), Haldol Decanoate este eliberat treptat din țesutul muscular și este hidrolizat lent la haloperidol liber, care pătrunde în circulația sistemică.

Haldol Decanoate a fost aprobat la nivel național în UE cu numeroase diferențe în formularea Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) în diferitele state membre. Din cauza deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu autorizarea medicamentului menționat mai sus (și denumirile asociate), Comisia Europeană (CE) a notificat Secretariatul Agenției Europene pentru Medicamente cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre RCP-urile aprobate la nivel național și, prin urmare, a armonizării divergențelor din RCP-urile de pe întreg teritoriul UE.

În continuare este discutată o evaluare critică a RCP-ului armonizat propus de deținătorul autorizației de punere pe piață.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Pe baza evaluării tuturor datelor disponibile și a consultărilor cu organizațiile personalului medico-sanitar, CHMP a recomandat următoarea revizuire și armonizare a informațiilor referitoare la produs pentru Haldol Decanoate și denumirile asociate.

Indicația finală convenită pentru Haldol Decanoate este pentru tratamentul de întreținere al schizofreniei și al tulburării schizoafective la pacienții adulți stabiliți în mod curent cu haloperidol oral.

Propunerea pentru formularea privind dozele de la punctul 4.2 a fost revizuită în privința trecerii de la haloperidolul oral, continuării tratamentului și suplimentării cu haloperidol nedecanoat până la doza orală maximă la adulți și la vârstnici. Pe baza datelor obținute din studiile clinice, a recomandărilor ghidurilor și a consultărilor la nivel de experți cu deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) și cu organizațiile personalului medico-sanitar, este susținut un factor de conversie de 10 până la 15 la trecerea de la haloperidolul oral la Haldol Decanoate injectabil cu durată de acțiune prelungită. Cu toate acestea, din cauza datelor limitate, nu s-a propus un ghid specific privind trecerea de la alte antipsihotice. Întrucât doza maximă de haloperidol oral la vârstnici este de 5 mg/zi și, prin aplicarea factorului de conversie 15, doza maximă de haloperidol decanoat la vârstnici nu trebuie să depășească 75 mg/4 săptămâni, în afară de cazul în care pacienților vârstnici li s-au administrat deja doze mai mari de haloperidol (oral sau decanoat) pentru schizofrenie cronică, cu tolerabilitate acceptabilă. La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă reducerea dozei inițiale la jumătate, deoarece haloperidolul este metabolizat extensiv la nivel hepatic. De asemenea, pacienții cu insuficiență renală severă pot necesita o doză inițială mai redusă, cu ajustări ulterioare.

Întrucât Haldol Decanoate este o formulare depozit injectabilă cu durată de acțiune prelungită, recomandată a se utiliza o dată la 4 săptămâni, pentru a se evita erorile de medicație în care se administrează din greșală haloperidol injectabil sau haloperidol decanoat, DAPP s-a angajat să realizeze o analiză de siguranță post-autorizare suplimentară, după finalizarea procedurii de sesizare în temeiul articolului 30, urmând să analizeze ulterior necesitatea modificării denumirii comerciale a medicamentului.

Au fost modificate și contraindicațiile de la punctul 4.3 pentru a include formularea referitoare la contraindicația privind riscul cardiotoxic al haloperidolului. Contraindicațiile referitoare la copii cu

vârsta sub 3 ani și la femeile care alăptează nu au fost incluse din cauza lipsei de date corespunzătoare pentru susținerea acestor contraindicații. Lista exemplelor de combinații contraindicate, considerate esențiale pentru ca medicul care prescrie medicamentul să fie informat în legătură cu riscul ca două sau mai multe antipsihotice care prelungesc intervalul QT să aibă un efect de prelungire suplimentară a intervalului QT, a fost mutată la punctul 4.4.

La punctul 4.4, „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, s-au introdus următoarele modificări: Informațiile de la subtitlul simptome extrapiramidale au fost detaliate pentru a include simptomele și timpul până la debut pentru distonia acută și pentru acatizie. În plus, studiile observaționale au raportat în mod consecvent o mortalitate crescută în rândul utilizatorilor vârstnici de haloperidol - cel mai crescut risc de mortalitate asociat cu haloperidolul a fost în primele 30 de zile și s-a menținut cel puțin 6 luni. De asemenea, se recomandă precauție în cazul utilizării Haldol la pacienții cu hiperprolactinemie preexistentă și la pacienții cu posibile tumori dependente de prolactină.

Întrucât CYP3A4 și, într-o măsură mai mică, CYP2D6 sunt implicate în metabolizarea haloperidolului, creșterea potențială a concentrațiilor plasmatice de haloperidol la administrarea unui inhibitor de CYP3A4 și/sau CYP2D6 poate fi cuprinsă între 20 și 40 %, deși în unele cazuri s-au raportat creșteri de până la 100 %, și această informație a fost adăugată la punctul 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”.

Punctul 4.6 a fost armonizat și informațiile au fost prezentate la subtitlurile separate pentru „Sarcină”, „Alăptare” și „Fertilitate” în conformitate cu ghidul privind RCP.

La celelalte puncte din RCP au fost introduse modificări minore. Modificările aduse RCP-ului, atunci când au fost relevante pentru utilizator, au fost reflectate și în prospect, iar CHMP a fost de acord cu ele.

În cursul acestei proceduri a avut loc o consultare cu organizațiile personalului medico-sanitar. Întrebările adresate organizațiilor personalului medico-sanitar s-au referit în principal la recomandările de dozare în practica clinică (punctul 4.2), precum și la contraindicația de utilizare a haloperidolului decanoat din cauza deprimării sistemului nervos central, dacă se poate defini severitatea/gradul de deprimare a sistemului nervos central cauzată de alcool sau de alte medicamente cu efect deprimant și dacă există cazuri specifice în care utilizarea Haldol Decanoate trebuie să fie contraindicată.

Așa cum s-a specificat mai sus, CHMP a ținut cont în cadrul deliberărilor finale de dezbatere și de concluziile organizațiilor personalului medico-sanitar. Indicația asupra căreia s-a convenit în final este disponibilă mai sus.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE pentru Haldol Decanoate și denumirile asociate;
- comitetul a analizat divergențele constatate în cadrul notificării pentru Haldol Decanoate și denumirile asociate, precum și în cadrul celorlalte puncte incluse în informațiile referitoare la produs;
- comitetul a evaluat ansamblul datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susținerea propunerii de armonizare a informațiilor referitoare la produs. În plus, comitetul a ținut cont de opinia organizațiilor personalului medico-sanitar consultate;
- comitetul a convenit asupra armonizării informațiilor referitoare la produs pentru Haldol Decanoate și denumirile asociate.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Haldol Decanoate și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

În consecință, comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care se prezintă în anexa III informațiile referitoare la produs pentru Haldol Decanoate și denumirile asociate (vezi anexa I).