

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Haldol, che contiene il principio attivo aloperidolo, è un antipsicotico appartenente al gruppo del butirrofenone. È un potente antagonista centrale del recettore dopaminergico di tipo 2 e, alle dosi raccomandate, è privo di attività antistaminergica o anticolinergica ed esercita un'attività alfa-1 adrenergica minima.

Haldol è stato approvato a livello nazionale nell'Unione europea (UE) con molte differenze nella formulazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) nei diversi Stati membri. A causa delle divergenze a livello di decisioni nazionali adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione del succitato medicinale (e denominazioni associate), la Commissione europea (CE) ha notificato al segretariato dell'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di appianare le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati a livello nazionale e quindi armonizzarli in tutta l'UE.

Una valutazione critica del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzate proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è discussa di seguito.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

In base all'esame di tutti i dati disponibili, ai consulti con le organizzazioni di professionisti sanitari e con il gruppo consultivo scientifico (SAG) sulla psichiatria, il CHMP ha raccomandato le seguenti revisioni per armonizzare le informazioni sul prodotto per Haldol formulazione orale e formulazione iniettabile.

Le indicazioni riviste sono riportate di seguito.

Per le formulazioni orali:

- trattamento della schizofrenia e del disturbo schizoaffettivo;
- trattamento acuto del delirio quando i trattamenti non-farmacologici non hanno avuto successo;
- trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I;
- trattamento dell'agitazione psicomotoria acuta associata a disturbo psicotico o a episodi maniacali da disturbo bipolare di tipo I;
- trattamento di sintomi aggressivi e psicotici persistenti in pazienti con demenza di Alzheimer e demenza vascolare da moderata a grave quando i trattamenti non farmacologici non-hanno avuto successo e quando vi è il rischio che il soggetto possa nuocere a se stesso o ad altri;
- trattamento di disturbi da tic, inclusa la sindrome di Tourette, in pazienti con compromissione grave dopo il fallimento di trattamenti educativi, psicologici e farmacologici di altro tipo;
- trattamento della corea da lieve a moderata nella malattia di Huntington, quando altri medicinali sono inefficaci o non tollerati.

Per le formulazioni iniettabili:

- controllo rapido dell'agitazione psicomotoria acuta grave associata a disturbo psicotico o a episodi maniacali da disturbo bipolare di tipo I quando la terapia orale non è appropriata;
- trattamento acuto del delirio quando i trattamenti non-farmacologici non hanno avuto successo;

- trattamento della corea da lieve a moderata nella malattia di Huntington, quando altri medicinali sono inefficaci o non tollerati e la terapia orale non è appropriata;
- profilassi in monoterapia o in associazione in pazienti a rischio da moderato a elevato di nausea e vomito postoperatori, quando altri medicinali sono inefficaci o non tollerati;
- trattamento di associazione della nausea e del vomito postoperatori, quando altri medicinali sono inefficaci o non tollerati.

Le indicazioni pediatriche sono state concordate solo per le formulazioni orali per il trattamento di:

- schizofrenia in adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni, quando altri trattamenti farmacologici non hanno avuto successo o non sono tollerati;
- aggressività grave e persistente in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da autismo o da disturbi pervasivi dello sviluppo, quando altri trattamenti non hanno avuto successo o non sono tollerati;
- disturbi da tic, inclusa la sindrome di Tourette, in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con compromissione grave dopo il fallimento di trattamenti educativi, psicologici e farmacologici di altro tipo.

Per quanto riguarda la posologia, paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, le dosi iniziali e massime sono state chiarite ed elencate per ogni indicazione, per tutte le popolazioni di pazienti (adulti, anziani e bambini/adolescenti). È stato concordato che la dose massima nei pazienti anziani debba essere di 5 mg/die, mentre dosi maggiori devono essere prese in considerazione solo in pazienti che le hanno tollerate e dopo rivalutazione del profilo rischi/benefici del singolo paziente. In pazienti con compromissione epatica, si raccomanda di dimezzare la dose iniziale, poiché aloperidolo è metabolizzato in modo estensivo nel fegato. Anche i pazienti con insufficienza renale grave possono necessitare di una dose iniziale inferiore, con aggiustamenti successivi.

Il paragrafo 4.3 è stato modificato per includere la frase relativa al rischio cardiottossico di aloperidolo. Le controindicazioni relative a bambini di età inferiore a 3 anni e alle donne che allattano con latte materno non sono state incluse a causa della mancanza di dati adeguati a supporto di tali controindicazioni. L'elenco di esempi di associazioni controindicate considerato essenziale affinché il medico prescrittore sia informato del rischio di un effetto additivo di prolungamento del QT in caso di assunzione di due o più antipsicotici che prolungano il QT, è stato spostato al paragrafo 4.4.

Al paragrafo 4.4 «Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego» sono state incluse le seguenti variazioni: il rischio di un rapido passaggio alla depressione in popolazioni di pazienti con disturbo bipolare è stato aggiunto in un sottoparagrafo separato, consigliando anche un'attenta supervisione dei pazienti, specialmente se ad alto rischio. Le informazioni incluse nel sottoparagrafo «Sintomi extrapiramidali» sono state ulteriormente elaborate per includere i sintomi e il tempo di insorgenza di distonia acuta e acatisia. Inoltre, studi osservazionali hanno riferito in modo coerente un aumento della mortalità in utilizzatori anziani di aloperidolo; il rischio di mortalità associato ad aloperidolo è risultato massimo nei primi 30 giorni e si è mantenuto per almeno 6 mesi. Si raccomanda cautela anche quando si usa Haldol in pazienti con iperprolattinemia preesistente e in pazienti con possibili tumori dipendenti dalla prolattina.

Poiché CYP3A4 e, in misura minore, CYP2D6 sono coinvolti nel metabolismo di aloperidolo, l'aumento potenziale delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo quando viene somministrato in concomitanza con un inibitore di CYP3A4 e/o CYP2D6 può variare tra il 20 e il 40% anche se, in alcuni casi, sono stati segnalati aumenti fino al 100%, e tale effetto è stato aggiunto al paragrafo 4.5 «Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione».

Il paragrafo 4.6 è stato armonizzato e le informazioni sono state presentate nei sottoparagrafi distinti Gravidanza, Allattamento e Fertilità, in conformità alle linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto.

L'angioedema è stato aggiunto al paragrafo 4.8 «Effetti indesiderati» e nel paragrafo 5.1 «Proprietà farmacodinamiche» sono state aggiunte informazioni supplementari sul sito di azione di aloperidolo iniettabile nel trattamento e nella profilassi di nausea e vomito.

Nel paragrafo 5.2 «Proprietà farmacocinetiche» è stata inclusa un'affermazione sul fatto che non si possa escludere una conversione ad aloperidolo anche se non è possibile quantificare l'effetto dell'ossidazione dell'aloferidolo ridotto ad aloperidolo sull'emivita, la clearance e l'attività dell'aloferidolo. Si consiglia di prendere in considerazione la misurazione delle concentrazioni di aloperidolo nei singoli casi.

Negli altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state incluse variazioni minori. Le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, se pertinenti per l'utilizzatore, sono state riportate anche nel foglio illustrativo e approvate dal CHMP.

Su richiesta del CHMP, durante questa procedura sono stati svolti consulti con SAG e organizzazioni di professioni sanitari.

Le domande alle organizzazioni di professionisti sanitari erano principalmente relative al valore clinico delle indicazioni (paragrafo 4.1), alle raccomandazioni posologiche nella pratica clinica (paragrafo 4.2) nonché alla controindicazione all'assunzione di aloperidolo dovuta alla depressione del sistema nervoso centrale, al fatto che sia possibile definire la gravità/il grado di depressione del sistema nervoso centrale dovuta/o all'alcol o ad altri medicinali depressivi e al fatto che vi siano casi specifici in cui l'uso di aloperidolo debba essere controindicato. Il SAG sulla psichiatria è stato consultato sul valore clinico delle seguenti indicazioni pediatriche e per adulti (paragrafo 4.1) e anche sulle raccomandazioni posologiche nella pratica clinica (paragrafo 4.2):

- trattamento della schizofrenia nella popolazione pediatrica;
- agitazione, aggressività e sintomi psicotici associati a demenza;
- trattamento dell'intossicazione alcolica acuta;
- disturbi da tic, inclusa la sindrome di Tourette;
- sintomi di aggressività persistente in bambini autistici o con disturbi pervasivi dello sviluppo.

La discussione e le conclusioni raggiunte dalle organizzazioni di professionisti sanitari e dal SAG sulla psichiatria sono state prese in considerazione nella valutazione del CHMP e si riflettono nei paragrafi pertinenti di cui sopra.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- Il comitato ha preso in esame la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per Haldol e denominazioni associate;
- il comitato ha esaminato le differenze individuate nella notifica per Haldol e denominazioni associate, nonché gli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul

prodotto. Inoltre, il comitato ha preso in considerazione il consiglio delle organizzazioni di professionisti sanitari consultate e del SAG sulla psichiatria;

- il comitato ha approvato le informazioni sul prodotto armonizzate per Haldol e denominazioni associate.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Haldol e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

il comitato ha raccomandato la variazione ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali vengono riportate nell'allegato III le informazioni sul prodotto per Haldol e denominazioni associate (vedere allegato I).