

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Haldol Decanoate, un estere dell'aloiperidolo e dell'acido decanoico, è un antipsicotico depot appartenente al gruppo del butirrofenone. Il principio attivo aloiperidolo è un potente antagonista centrale del recettore dopaminergico di tipo 2, è privo di attività antistaminergica o anticolinergica alle dosi raccomandate ed esercita un'attività alfa-1 adrenergica minima. Dopo iniezione intramuscolare (i.m.), Haldol Decanoate viene gradualmente rilasciato dal tessuto muscolare e idrolizzato lentamente ad aloiperidolo libero, che entra nella circolazione sistemica.

Haldol Decanoate è stato approvato a livello nazionale nell'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 e ai consulti con le organizzazioni di professionisti sanitari, il CHMP ha raccomandato la seguente revisione e armonizzazione delle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) per Haldol Decanoate e denominazioni associate.

L'indicazione finale concordata per Haldol Decanoate riguarda il trattamento di mantenimento della schizofrenia e del disturbo schizoaffettivo in pazienti adulti attualmente stabilizzati con aloiperidolo orale.

La dicitura proposta per la posologia al paragrafo 4.2 è stata rivista per quanto riguarda il passaggio da aloiperidolo orale, la prosecuzione del trattamento e l'integrazione con aloiperidolo non decanoato fino alla dose orale massima, in adulti e anziani. In base ai dati della sperimentazione clinica, alle raccomandazioni delle linee guida e ai consulti con esperti da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e delle organizzazioni di professionisti sanitari, è giustificato un fattore di conversione di 10-15 quando si passa da aloiperidolo orale ad Haldol Decanoate iniettabile a lunga durata d'azione. Poiché i dati sono limitati, non sono però state proposte indicazioni specifiche sul passaggio da altri antipsicotici. Poiché la dose massima di aloiperidolo orale negli anziani è di 5 mg/die, applicando il fattore di conversione di 15, la dose massima di aloiperidolo decanoato non deve superare 75 mg/4 settimane negli anziani a meno che non abbiano già ricevuto dosi superiori di aloiperidolo (orale o decanoato) per la schizofrenia a lungo termine, tollerandole in modo accettabile. In pazienti con compromissione epatica, si raccomanda di dimezzare la dose iniziale, poiché aloiperidolo è metabolizzato in modo estensivo nel fegato. Anche i pazienti con insufficienza renale grave possono necessitare di una dose iniziale inferiore, con aggiustamenti successivi.

Poiché Haldol Decanoate è una formulazione depot iniettabile a lunga durata d'azione raccomandata per l'uso ogni 4 settimane, per evitare errori terapeutici in cui aloiperidolo iniettabile o aloiperidolo decanoato siano somministrati in modo errato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è impegnato a svolgere ulteriori analisi di sicurezza post-immissione in commercio al termine del deferimento di cui all'articolo 30, valutando la necessità di modificare in seguito il nome del medicinale.

Le controindicazioni di cui al paragrafo 4.3 sono state anch'esse modificate per includere la frase relativa al rischio cardiottossico di aloiperidolo. 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.

Nel paragrafo 4.4 «Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego» sono state incluse le seguenti modifiche:-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.

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 concordate dal CHMP.

Durante questa procedura è stato svolto un consulto con le organizzazioni di professionisti sanitari. Le domande alle organizzazioni di professionisti sanitari erano principalmente relative alle raccomandazioni posologiche nella pratica clinica (paragrafo 4.2) oltre che alla controindicazione all'assunzione di aloperidolo decanoato 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 Haldol Decanoate debba essere controindicato.

La discussione e le conclusioni raggiunte dalle organizzazioni di professionisti sanitari sono state prese in considerazione nelle delibere finali del CHMP menzionate sopra. L'indicazione finale concordata è riportata più 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 Decanoate e denominazioni associate;
- il comitato ha esaminato le differenze individuate nella notifica per Haldol Decanoate 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;
- il comitato ha approvato le informazioni sul prodotto armonizzate per Haldol Decanoate e denominazioni associate.

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

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