

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SERENASE 1 mg compresse  
SERENASE 5 mg compresse  
SERENASE 10 mg compresse  
SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione  
SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### **SERENASE 1 mg compresse**

Una compressa contiene:

**Principio attivo:** aloperidolo 1 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

### **SERENASE 5 mg compresse**

Una compressa contiene:

**Principio attivo:** aloperidolo 5 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

### **SERENASE 10 mg compresse**

Una compressa contiene:

**Principio attivo:** aloperidolo 10 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

### **SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione**

100 ml di soluzione orale contengono

**Principio attivo:** aloperidolo 200 mg

Eccipienti con effetti noti: metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato

### **SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione**

100 ml di soluzione orale contengono

**Principio attivo:** aloperidolo 1 g

Eccipienti con effetti noti: metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Gocce orali, soluzione

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Pazienti adulti di età pari e superiore a 18 anni

- Trattamento della schizofrenia e del disturbo schizoaffettivo.
- Trattamento acuto del delirio quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito.
- Trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare I.
- Trattamento dell'agitazione psicomotoria acuta associata a disturbo psicotico o a episodi maniacali del disturbo bipolare I.
- Trattamento di aggressività persistente e sintomi psicotici in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a severa e demenza vascolare quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito e quando vi è rischio di danno verso sé stessi o gli altri.

- Trattamento di disturbi correlati a tic, tra cui la sindrome di Tourette, nei pazienti con grave compromissione dopo che i trattamenti educazionali, psicologici e altri trattamenti farmacologici hanno fallito.
- Trattamento della corea, da lieve a moderata, nella malattia di Huntington, quando altri farmaci sono inefficaci o non tollerati.

#### Pazienti pediatrici

Trattamento di:

- schizofrenia in adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni quando altri trattamenti farmacologici hanno fallito o non sono tollerati
- aggressività persistente e severa nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con autismo o disturbi pervasivi dello sviluppo, quando altri trattamenti hanno fallito o non sono tollerati
- disturbi correlati a tic, tra cui la sindrome di Tourette, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con grave compromissione dopo che i trattamenti educazionali, psicologici e altri trattamenti farmacologici hanno fallito.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### Adulti

Si raccomanda una dose iniziale bassa che può essere successivamente aggiustata in base alla risposta del paziente. I pazienti devono essere mantenuti con la dose minima efficace (vedere paragrafo 5.2).

Compresse e gocce orali, soluzione:

Le dosi raccomandate per SERENASE sono presentate nella Tabella 1.

**Tabella 1: dosi raccomandate di aloperidolo negli adulti di età pari e superiore a 18 anni**

<p><b>Trattamento della schizofrenia e del disturbo schizoaffettivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da 2 a 10 mg/giorno per via orale, come dose singola o suddivisa in 2 dosi separate. I pazienti con un primo episodio di schizofrenia generalmente rispondono a 2-4 mg/giorno, mentre per i pazienti con episodi multipli di schizofrenia potrebbero essere necessari dosi fino a 10 mg/giorno.</li> <li>• Aggiustamenti di dose possono essere effettuati ogni 1 - 7 giorni.</li> <li>• Dosi superiori a 10 mg/giorno non hanno dimostrato un'efficacia superiore rispetto a dosi più basse nella maggior parte dei pazienti e possono causare una maggiore incidenza di sintomi extrapiramidali. Il rischio/beneficio individuale deve essere valutato quando si considerano dosi superiori a 10 mg/giorno.</li> <li>• La dose massima è di 20 mg/giorno poiché i problemi di sicurezza superano i benefici clinici del trattamento a dosi più elevate.</li> </ul>
<p><b>Trattamento acuto del delirio quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da 1 a 10 mg/giorno per via orale, come dose singola o suddivisa in 2-3 dosi separate.</li> <li>• Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa possibile e la dose deve essere aggiustata con incrementi ad intervalli da 2 a 4 ore se l'agitazione continua, fino ad un massimo di 10 mg/giorno.</li> </ul>
<p><b>Trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da 2 a 10 mg/giorno per via orale, come dose singola o suddivisa in 2 dosi separate.</li> <li>• Aggiustamenti della dose possono essere effettuati ogni 1 - 3 giorni.</li> <li>• Dosi superiori a 10 mg/giorno non hanno dimostrato un'efficacia superiore rispetto a dosi più basse nella maggior parte dei pazienti e possono causare una maggiore incidenza di sintomi extrapiramidali. Il rischio/beneficio individuale deve essere valutato quando si considerano dosi</li> </ul>

superiori a 10 mg/giorno.

- La dose massima è di 15 mg/giorno poiché i problemi di sicurezza superano i benefici clinici del trattamento a dosi più elevate.
- L'uso continuato di SERENASE deve essere valutato all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

**Trattamento dell'agitazione psicomotoria acuta associata a disturbo psicotico o a episodi maniacali del disturbo bipolare I**

- Da 5 a 10 mg/giorno per via orale, ripetuti dopo 12 ore se necessario fino a un massimo di 20 mg/giorno.
- L'uso continuato di SERENASE deve essere valutato all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
- Quando si passa dall'iniezione intramuscolare di aloperidolo, SERENASE per via orale deve essere iniziato con uno schema posologico di conversione 1:1 seguito da un aggiustamento della dose in base alla risposta clinica.

**Trattamento di aggressività persistente e sintomi psicotici in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a severa e con demenza vascolare quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito e quando c'è un rischio di nuocere a sé stessi o ad altri**

- Da 0.5 a 5 mg/giorno per via orale, come dose singola o suddivisa in 2 dosi separate.
- Aggiustamenti della dose possono essere effettuati ogni 1 – 3 giorni.
- La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata dopo non più di 6 settimane

**Trattamento di disturbi correlati a tic, tra cui la sindrome di Tourette, nei pazienti con grave compromissione dopo che i trattamenti educazionali, psicologici e altri trattamenti farmacologici hanno fallito**

- Da 0,5 a 5 mg/giorno per via orale, come dose singola o suddivisa in 2 dosi separate.
- Aggiustamenti della dose possono essere effettuati ogni 1 – 7 giorni.
- La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata da 6 a 12 mesi

**Trattamento della corea, da lieve a moderata, nella malattia di Huntington, quando altri farmaci sono inefficaci o non tollerati**

- Da 2 a 10 mg/giorno per via orale, come dose singola o suddivisa in 2 dosi separate.
- Aggiustamenti della dose possono essere effettuati ogni 1 – 3 giorni.

SERENASE gocce orali deve essere usato per singole dosi inferiori a 1 mg che non possono essere raggiunte con SERENASE compresse.

2 mg/ml gocce orali, soluzione:

SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione in contenitore contagocce è destinato ad essere utilizzato per singole dosi fino a 2 mg di aloperidolo (equivalente a 20 gocce).

Il numero di gocce necessarie (ml) per ottenere una data singola dose utilizzando SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione, è presentato nella Tabella 2.

**Tabella 2: tabella di conversione per SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione**

mg di aloperidolo	Numero di gocce di SERENASE (contagocce)
0,1 mg	1 goccia
0,2 mg	2 gocce
0,3 mg	3 gocce
0,4 mg	4 gocce
0,5 mg	5 gocce
1 mg	10 gocce

mg di aloperidolo	Numero di gocce di SERENASE (contagocce)
2 mg	20 gocce

10 mg/ml gocce orali, soluzione:

SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione in contenitore contagocce è destinato ad essere utilizzato per singole dosi fino a 10 mg di aloperidolo (equivalente a 20 gocce).

Il numero di gocce necessarie (ml) per ottenere una data singola dose utilizzando SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione, è presentato nella Tabella 3.

**Tabella 3: tabella di conversione per SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione**

mg di aloperidolo	Numero di gocce di SERENASE (contagocce)
0,5 mg	1 goccia
1 mg	2 gocce
2 mg	4 gocce
3 mg	6 gocce
4 mg	8 gocce
5 mg	10 gocce
10 mg	20 gocce

#### Sospensione del trattamento

È consigliabile la sospensione graduale di aloperidolo (vedere paragrafo 4.4).

#### Dose mancata

Se i pazienti dimenticano una dose, si raccomanda che prendano la dose successiva come al solito e non una dose doppia.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Nei pazienti anziani sono raccomandate le seguenti dosi iniziali di aloperidolo:

- trattamento di aggressività persistente e sintomi psicotici in pazienti con demenza di Alzheimer da moderata a severa e di demenza vascolare quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito e quando c'è un rischio di nuocere a sé stessi o ad altri – 0,5 mg/giorno
- tutte le altre indicazioni - metà della dose più bassa per adulti.

La dose di aloperidolo può essere aggiustata in base alla risposta del paziente. Si raccomanda di aumentare la dose con cautela e gradualmente nei pazienti anziani.

La dose massima nei pazienti anziani è 5 mg/giorno.

Dosi superiori a 5 mg/giorno devono essere considerate solo per pazienti che hanno tollerato dosi più alte e dopo una rivalutazione del profilo individuale di rischio/beneficio del paziente.

#### *Compromissione renale*

L'influenza della compromissione renale sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose, ma si consiglia cautela nel trattare pazienti con compromissione renale. Comunque, i pazienti con compromissione renale severa potrebbero richiedere una dose iniziale più bassa, con successivi aggiustamenti, a incrementi più piccoli e a intervalli più lunghi rispetto ai pazienti senza compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

L'influenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Dal momento che l'aloferidolo è ampiamente metabolizzato nel fegato, si raccomanda di dimezzare la dose iniziale, e aggiustare la dose con incrementi più piccoli e ad intervalli più lunghi rispetto ai pazienti senza compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Le dosi raccomandate per SERENASE sono presentate in Tabella 4.

**Tabella 4: dosi di aloperidolo raccomandate nella popolazione pediatrica**

<p><b>Trattamento della schizofrenia negli adolescenti di età compresa tra i 13 e i 17 anni quando altri trattamenti farmacologici hanno fallito o non sono tollerati</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La dose raccomandata va da 0,5 a 3 mg/giorno, somministrata per via orale in dosi divise (da 2 a 3 volte al giorno).</li><li>• Si raccomanda di valutare il rischio/beneficio individuale quando si considerano dosi superiori ai 3 mg/giorno</li><li>• La dose massima raccomandata è 5 mg/giorno</li><li>• La durata del trattamento deve essere valutata individualmente</li></ul>
<p><b>Trattamento di aggressività severa, persistente nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 17 anni con autismo o disordini pervasivi dello sviluppo, quando altri trattamenti hanno fallito o non sono tollerati</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Le dosi raccomandate sono da 0,5 a 3 mg/giorno in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e da 0,5 a 5 mg/giorno negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, somministrate per via orale in dosi suddivise (da 2 a 3 volte al giorno)</li><li>• La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata dopo 6 settimane</li></ul>
<p><b>Trattamento di disturbi correlati a tic, tra cui la sindrome di Tourette, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con severa compromissione dopo che trattamenti educazionali, psicologici e altri trattamenti farmacologici hanno fallito</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Le dosi raccomandate sono da 0,5 a 3 mg/giorno nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, somministrate per via orale in dosi suddivise (da 2 a 3 volte al giorno)</li><li>• La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata ogni 6-12 mesi.</li></ul>

La sicurezza e l'efficacia di SERENASE nei bambini sotto l'età definita nelle indicazioni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili per bambini di età inferiore a 3 anni.

#### Modo di somministrazione

SERENASE compresse è per uso orale.

SERENASE gocce orali, soluzione è per uso orale. Può essere miscelato con acqua per facilitare la somministrazione della dose, ma non deve essere miscelato con qualsiasi altro liquido. La soluzione diluita deve essere assunta immediatamente.

#### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Stato comatoso.
- Depressione del sistema nervoso centrale (SNC).
- Morbo di Parkinson.
- Demenza a corpi di Lewy.
- Paralisi sopranucleare progressiva.
- Noto prolungamento dell'intervallo QTc o sindrome congenita del QT lungo.
- Recente infarto acuto del miocardio.
- Insufficienza cardiaca scompensata.
- Soggetti con storia di aritmia ventricolare o torsione di punta.

- Ipotassiemia non corretta.
- Concomitante uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Aumento della mortalità nelle persone anziane con demenza

Rari casi di morte improvvisa sono stati riportati in pazienti psichiatrici che hanno ricevuto antipsicotici, tra cui aloperidolo (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani affetti da psicosi correlata a demenza trattati con farmaci antipsicotici mostrano un aumentato rischio di morte. L'analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo (durata modale di 10 settimane), prevalentemente in pazienti in terapia con farmaci antipsicotici atipici, ha rivelato un rischio di morte compreso tra 1,6 e 1,7 volte maggiore in pazienti trattati con farmaci antipsicotici rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nel corso di un tipico studio controllato della durata di 10 settimane, il tasso di mortalità è stato di circa il 4,5% nei pazienti trattati con antipsicotici rispetto a circa il 2,6 % nel gruppo placebo. Sebbene le cause di morte erano varie, la maggior parte dei decessi è sembrata essere di natura cardiovascolare (ad esempio, insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o di natura infettiva (ad esempio, polmonite). Studi osservazionali suggeriscono che il trattamento di pazienti anziani con aloperidolo è anche associato con un aumento della mortalità. Questa associazione può essere più forte per aloperidolo che per altri farmaci antipsicotici atipici, è più evidente nei primi 30 giorni dopo l'inizio del trattamento e persiste per almeno 6 mesi. La misura in cui questa associazione è attribuibile al farmaco come al contrario essere confusa dalle caratteristiche dei pazienti, non è ancora stata chiarita.

##### Effetti cardiovascolari

Con aloperidolo sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QTc e/o aritmie ventricolari, in aggiunta a casi di morte improvvisa (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Il rischio di questi eventi sembra verificarsi più frequentemente con alte dosi, alte concentrazioni plasmatiche, in pazienti predisposti o con l'uso parenterale, in particolare endovenoso.

Si consiglia di usare cautela nei pazienti con bradicardia, malattie cardiache, storia familiare di prolungamento del QTc o storia di alcolismo. Cautela è anche richiesta in pazienti con potenziali elevate concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.4, "Metabolizzatori lenti del CYP2D6).

Un ECG basale è raccomandato prima del trattamento. Durante la terapia, la necessità di un monitoraggio ECG relativamente al prolungamento dell'intervallo QTc e alle aritmie ventricolari deve essere valutato in tutti i pazienti. In corso di terapia, si raccomanda di ridurre la dose se si osserva un prolungamento del QTc, ma aloperidolo deve essere interrotto se il QTc supera i 500 ms.

Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia e ipomagnesiemia aumentano il rischio di aritmie ventricolari e devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con aloperidolo. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio basale e periodico degli elettroliti.

Sono stati segnalati anche tachicardia e ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica) (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda cautela quando aloperidolo viene somministrato a pazienti che manifestano ipotensione o ipotensione ortostatica.

##### Eventi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati, controllati con placebo in pazienti affetti da demenza, c'è stato un aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari con alcuni antipsicotici atipici di circa 3 volte. Studi osservazionali che hanno confrontato il tasso di ictus nei pazienti anziani esposti a qualsiasi antipsicotico rispetto al tasso di ictus in quelli non esposti a tali medicinali, hanno trovato un aumento del tasso di ictus tra i pazienti esposti. Questo aumento può essere maggiore con tutti i butirrofenoni, tra cui aloperidolo. Il meccanismo di questo aumento del rischio non è noto. Un aumento del rischio non può essere escluso per altre popolazioni di pazienti. SERENASE deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

### Sindrome neurolettica maligna

Aloperidolo è stato associato a sindrome neurolettica maligna: una risposta rara ed idiosincrasica caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare generalizzata, instabilità autonoma, stato di coscienza alterato e aumento dei livelli sierici di creatina fosfochinasi. L'ipertermia è spesso un segno precoce di tale sindrome. Il trattamento antipsicotico deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una appropriata terapia di supporto ed un attento monitoraggio.

### Discinesia tardiva

Può comparire discinesia tardiva in alcuni pazienti in terapia a lungo termine o dopo sospensione della terapia. Tale sindrome è principalmente caratterizzata da movimenti ritmici involontari della lingua, del viso, della bocca o della mandibola. Le manifestazioni possono essere permanenti in alcuni pazienti. La sindrome può essere mascherata con la ripresa del trattamento, con l'aumento della dose o passando ad un altro antipsicotico. Se compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, la sospensione di tutti gli antipsicotici, tra i quali SERENASE, deve essere considerata.

### Sintomi extrapiramidali

Possono insorgere sintomi extrapiramidali (ad esempio tremore, rigidità, ipersalivazione, bradicinesia, acatisia, distonia acuta). L'uso di aloperidolo è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da un'irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e dal bisogno di muoversi, spesso accompagnata da una incapacità di stare seduto o immobile. Questo è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

La distonia acuta può verificarsi durante i primi giorni di trattamento con SERENASE, ma è stata riportata anche successivamente nonché dopo un aumento della dose. Sintomi distonici possono includere, ma non sono limitati a questi, torcicollo, smorfie facciali, trisma, protrusione della lingua, e movimenti oculari anomali, tra crisi oculogire. I maschi e le fasce più giovani sono a più alto rischio di sperimentare tali reazioni. La distonia acuta può necessitare l'interruzione del farmaco.

Farmaci antiparkinson di tipo anticolinergico possono essere prescritti se necessario per gestire i sintomi extrapiramidali, ma si raccomanda di non prescriverli routinariamente come misura preventiva. Se è necessario il trattamento concomitante con un farmaco antiparkinson, questo deve essere protratto dopo la sospensione di SERENASE se la sua escrezione è più rapida rispetto a quella dell'aloiperidolo, allo scopo di evitare lo sviluppo o l'aggravamento di sintomi extrapiramidali. Il possibile aumento della pressione intraoculare deve essere considerato quando i medicinali anticolinergici, compresi i farmaci antiparkinson, vengono co-somministrati con SERENASE.

### Crisi convulsive/convulsioni

È stata riportata l'insorgenza di crisi convulsive scatenate da aloperidolo. Si raccomanda cautela nei pazienti epilettici e con condizioni che predispongono alle convulsioni (ad esempio sospensione dell'alcol e danno cerebrale).

### Effetti epatobiliari

Dato che aloperidolo è metabolizzato dal fegato, si raccomanda aggiustamento della dose e cautela in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Sono stati riportati casi isolati di anomalie nella funzionalità epatica o epatiti, più spesso colestatiche (vedere paragrafo 4.8).

### Effetti sul sistema endocrino

La tiroxina può facilitare la tossicità di aloperidolo. La terapia antipsicotica in pazienti con ipertiroidismo deve essere intrapresa solo con cautela e deve essere sempre accompagnata da una terapia adeguata per raggiungere uno stato eutiroideo.

Gli effetti ormonali degli antipsicotici includono iperprolattinemia, che può causare galattorrea, ginecomastia e oligomenorrea o amenorrea (vedere paragrafo 4.8). Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella umani potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Anche se nessuna chiara associazione tra la somministrazione di antipsicotici e

tumori alla mammella umani è stata dimostrata in studi clinici ed epidemiologici, si raccomanda cautela nei pazienti con storia medica rilevante. SERENASE deve essere usato con cautela nei pazienti con pre-esistente iperprolattinemia e in pazienti con possibili tumori prolattina-dipendenti (vedere paragrafo 5.3).

Sono stati riportati con aloperidolo casi di ipoglicemia e di sindrome da inappropriata secrezione di ADH (ormone antidiuretico) (vedere paragrafo 4.8).

#### Tromboembolismo venoso

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con antipsicotici. Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con SERENASE e devono essere adottate misure preventive.

#### Risposta al trattamento e sospensione

Nella schizofrenia, la risposta al trattamento antipsicotico può essere ritardata.

Se vengono sospesi gli antipsicotici, la ricorrenza di sintomi correlati alla malattia di base può non diventare evidente per diverse settimane o mesi.

Ci sono state segnalazioni molto rare di sintomi di astinenza acuta (tra cui nausea, vomito e insonnia) dopo la sospensione improvvisa di alte dosi di antipsicotici. La sospensione graduale è consigliabile come misura precauzionale.

#### Pazienti con depressione

Si raccomanda di non utilizzare SERENASE in monoterapia in pazienti in cui la depressione è predominante. Può essere associato a farmaci antidepressivi nelle condizioni in cui coesistono depressione e psicosi (vedere paragrafo 4.5).

#### Passaggio da mania a depressione

Nel trattamento di episodi maniacali del disturbo bipolare c'è un rischio per i pazienti di passare dalla mania alla depressione. Il monitoraggio dei pazienti per il passaggio a episodi depressivi, accompagnati da rischi come il comportamento suicidario, è importante al fine di intervenire quando questi passaggi avvengono.

#### Metabolizzatori lenti di CYP2D6

SERENASE deve essere usato con cautela nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del citocromo P450 (CYP) 2D6 e a cui viene co-somministrato un inibitore del CYP3A4.

#### Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza disponibili nella popolazione pediatrica indicano un rischio di sviluppare sintomi extrapiramidali, tra cui discinesia tardiva, e sedazione. Sono disponibili dati limitati di sicurezza a lungo termine.

#### Eccipienti

Le compresse di SERENASE contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Le gocce orali di SERENASE contengono paraidrossibenzoati. Possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### Effetti cardiovascolari

SERENASE è controindicato in associazione ad altri farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.3). Gli esempi includono:



- antiaritmici di classe IA (ad esempio disopiramide, chinidina)
- antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, dofetilide, dronedarone, ibutilide, sotalolo)
- alcuni antidepressivi (ad esempio citalopram, escitalopram)
- alcuni antibiotici (ad esempio azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, telitromicina)
- altri antipsicotici (ad esempio derivati fenotiazinici, sertindolo, pimozide, ziprasidone)
- alcuni antifungini (ad esempio pentamidina)
- alcuni antimalarici (ad esempio alofantrina)
- alcuni farmaci gastrointestinali (ad esempio dolasetron)
- alcuni farmaci utilizzati nel cancro (ad esempio toremifene, vandetanib)
- alcuni altri farmaci (ad esempio bepridil, metadone).

Questo elenco non è esaustivo.

Si raccomanda cautela quando SERENASE è usato in associazione a farmaci che possono provocare squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

#### Farmaci che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo

Aloperidolo è metabolizzato attraverso diverse vie (vedere paragrafo 5.2). Le vie principali sono la glucuronidazione e la riduzione chetonica. È coinvolto anche il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP), in particolare CYP3A4 e, in misura minore, CYP2D6. L'inibizione di queste vie metaboliche da parte di un altro farmaco o una diminuzione dell'attività enzimatica del CYP2D6 può causare un aumento delle concentrazioni di aloperidolo. L'effetto di inibizione del CYP3A4 e della diminuzione dell'attività dell'enzima CYP2D6 può essere additivo (vedere paragrafo 5.2). Sulla base di informazioni limitate e a volte contrastanti, il potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo quando un inibitore del CYP3A4 e / o CYP2D6 viene co-somministrato può variare tra il 20 e il 40%, anche se, in alcuni casi, sono stati segnalati aumenti fino al 100%. Esempi di farmaci che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo (sulla base dell'esperienza clinica o del meccanismo di interazione farmacologica) includono:

- inibitori del CYP3A4 – alprazolam, fluvoxamina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, posaconazolo, saquinavir, verapamil, voriconazolo
- inibitori del CYP2D6 – bupropione, clorpromazina, duloxetina, paroxetina, prometazina, sertralina, venlafaxina
- inibitori combinati del CYP3A4 e del CYP2D6: fluoxetina, ritonavir
- meccanismo incerto: buspirone

Questo elenco non è esaustivo.

L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo può causare un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4). Sono stati osservati aumenti dell'intervallo QTc quando l'alooperidolo è stato somministrato con una combinazione degli inibitori metabolici ketoconazolo (400 mg/giorno) e paroxetina (20 mg/giorno).

Si raccomanda che i pazienti che assumono aloperidolo in concomitanza con tali medicinali siano monitorati per segni o sintomi di aumentati o prolungati effetti farmacologici di aloperidolo e che la dose di SERENASE sia diminuita come ritenuto necessario.

#### Farmaci che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo

La co-somministrazione di aloperidolo con potenti induttori enzimatici del CYP3A4 può diminuire gradualmente le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo a tal punto che l'efficacia può essere ridotta. Gli esempi includono:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Questo elenco non è esaustivo.

L'induzione enzimatica può essere osservata dopo pochi giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica generalmente si osserva in 2 settimane e potrebbe essere mantenuta per lo stesso periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con il farmaco. Durante il trattamento combinato con induttori del CYP3A4, si raccomanda che i pazienti siano monitorati e che la dose di SERENASE sia aumentata come ritenuto necessario. Dopo la sospensione dell'induttore del CYP3A4, la concentrazione di aloperidolo può aumentare gradualmente e pertanto potrebbe essere necessario ridurre la dose di SERENASE.

Sodio valproato è noto inibire la glucuronidazione, ma non influenza i livelli plasmatici di aloperidolo.

#### Effetti di aloperidolo su altri farmaci

Aloperidolo può potenziare l'azione depressiva sul SNC dell'alcol o di altri farmaci depressori del SNC, compresi ipnotici, sedativi o forti analgesici. E' stato inoltre riferito un potenziamento di tali effetti in caso di associazione con metildopa.

Aloperidolo può antagonizzare l'azione dell'adrenalina e di altri farmaci simpaticomimetici (ad esempio stimolanti come le anfetamine) ed invertire l'effetto ipotensivo dei farmaci bloccanti adrenergici, quale per esempio, la guanetidina.

Aloperidolo può antagonizzare l'effetto di levodopa e di altri agonisti della dopamina.

Aloperidolo è un inibitore del CYP2D6. Aloperidolo inibisce il metabolismo degli antidepressivi triciclici (per esempio imipramina, desipramina), aumentandone quindi i livelli plasmatici.

#### Altre forme di interazione

In rari casi, durante la co-somministrazione di litio e aloperidolo, sono stati riportati i seguenti sintomi: encefalopatia, sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva, sindrome neurolettica maligna, sindrome cerebrale acuta e coma. La maggior parte di questi sintomi erano reversibili. Rimane poco chiaro se tali sintomi rappresentino una entità clinica distinta.

Non di meno, si consiglia che, in pazienti in trattamento contemporaneo con litio e SERENASE, la terapia venga immediatamente interrotta qualora compaiano i suddetti sintomi.

È stato riportato antagonismo dell'effetto anticoagulante di fenindione.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Una discreta quantità di dati su donne in stato di gravidanza (più di 400 gravidanze esposte) non indica alcuna tossicità malformativa o fetale /neonatale di aloperidolo. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di casi isolati di difetti alla nascita in seguito ad esposizione del feto ad aloperidolo, soprattutto in associazione ad altri medicinali. Studi condotti sugli animali hanno mostrato un effetto teratogeno di aloperidolo (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di SERENASE durante la gravidanza.

I neonati esposti ad antipsicotici (incluso aloperidolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati, inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo il parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio o disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto, si raccomanda di monitorare attentamente i neonati.

### Allattamento

Aloperidolo è escreto nel latte umano. Piccole quantità di aloperidolo sono state rilevate nel plasma e nelle urine dei neonati allattati al seno da madri trattate con aloperidolo. Non ci sono sufficienti informazioni sugli effetti di aloperidolo in neonati allattati al seno. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con SERENASE deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Aloperidolo aumenta il livello di prolattina. L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, con conseguente riduzione della secrezione ipofisaria delle gonadotropine. Questo può inibire la funzione riproduttiva alterando la steroidogenesi gonadica sia in pazienti di sesso femminile che maschile (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

SERENASE altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si può determinare sedazione o ridotta attenzione, soprattutto con le dosi più alte e all'inizio del trattamento, e questi effetti possono essere potenziati dall'alcol. Si raccomanda di avvisare i pazienti di non guidare autoveicoli o usare macchinari durante il trattamento, fino a che non sia stata accertata la loro reattività al farmaco.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

La sicurezza di aloperidolo è stata valutata in 284 pazienti trattati con aloperidolo che hanno partecipato a 3 studi clinici controllati con placebo e in 1295 pazienti trattati con aloperidolo che hanno partecipato a 16 studi clinici in doppio cieco controllati con comparatore attivo.

Sulla base dei dati di sicurezza raccolti da questi studi clinici, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: disturbi extrapiramidali (34%), insonnia (19%), agitazione (15%), ipercinesia (13%), cefalea (12%), disturbi psicotici (9%), depressione (8%), aumento di peso (8%), tremore (8%), ipertonìa (7%), ipotensione ortostatica (7%), distonia (6%) e sonnolenza (5%).

Inoltre, la sicurezza di aloperidolo decanoato è stata valutata in 410 pazienti che hanno partecipato a 3 studi di confronto (1 che ha confrontato aloperidolo decanoato con flufenazina e 2 che hanno confrontato aloperidolo decanoato con aloperidolo orale), 9 studi in aperto e 1 studio dose-risposta.

La Tabella 5 elenca le reazioni avverse come segue:

- riportate negli studi clinici con aloperidolo.
- riportate negli studi clinici con aloperidolo decanoato e che si riferiscono alla frazione attiva.
- derivanti dall'esperienza post-marketing con aloperidolo e aloperidolo decanoato.

Le frequenze delle reazioni avverse sono basate su (o stimate da) studi clinici o studi epidemiologici con aloperidolo, e classificate secondo la seguente convenzione:

Molto comune:	≥ 1/10
Comune:	≥ 1/100 a < 1/10
Non comune:	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raro:	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Molto raro:	< 1/10.000
Non nota:	non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna categoria di frequenza.

**Tabella 5: reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia		Pancitopenia Agranulocitosi Trombocitopenia Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		Reazione anafilattica
Patologie endocrine				Iperprolattinemia	Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
Disturbi della nutrizione e del metabolismo					Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Agitazione Insonnia	Disordini psicotici Depressione	Stato confusionale Perdita della libido Diminuzione della libido Irrequietezza		
Patologie del sistema nervoso	Disturbi extrapiramidali Ipercinesia Cefalea	Discinesia tardiva Acatisia Bradicinesia Discinesia Distonia Ipcinesia Ipertonia Vertigini Sonnolenza Tremore	Convulsione Parkinsonismo Sedazione Contrazioni muscolari involontarie	Sindrome neurolettica maligna Disfunzione motoria Nistagmo	Achinesia Rigidità a scatti Facies a maschera
Patologie dell'occhio		Crisi oculogira Disturbi visivi	Visione offuscata		
Patologie cardiache			Tachicardia		Fibrillazione ventricolare Torsione di punta Tachicardia ventricolare Extrasistoli
Patologie vascolari		Ipotensione Ipotensione ortostatica			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	Broncospasmo	Edema laringeo Laringospasmo
Patologie gastrointestinali		Vomito Nausea Costipazione Secchezza delle fauci Ipersecrezione salivare			

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Patologie epatobiliari		Anomalie nei test di funzionalità epatica	Epatite Ittero		Insufficienza epatica acuta Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Reazioni di fotosensibilità Orticaria Prurito Iperidrosi		Angioedema Dermatite esfoliativa Vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Torcicollo Rigidità muscolare Spasmi muscolari Rigidità muscoloscheletrica	Trisma Contrazioni muscolari	Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie		Ritenzione urinaria			
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Sindrome di astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Amenorrea Galattorrea Dismenorrea Dolore al seno Fastidio al seno	Menorragia Disturbi mestruali Disfunzione sessuale	Priapismo Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Ipertermia Edema Disturbi di deambulazione		Morte improvvisa Edema facciale Ipotermia
Esami clinico-diagnostici		Aumento di peso Diminuzione di peso		Elettrocardiogramma con QT prolungato	

Sono stati osservati con aloperidolo casi di prolungamento del QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), torsione di punta e morte improvvisa.

#### Effetti di classe degli antipsicotici

È stato osservato con gli antipsicotici arresto cardiaco.

Sono stati riportati con antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda. La frequenza non è nota.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9. Sovradosaggio

### Sintomi e segni

Le manifestazioni da sovradosaggio da aloperidolo sono una esagerazione degli effetti farmacologici noti e delle reazioni avverse. I sintomi principali sono gravi reazioni extrapiramidali, ipotensione e

sedazione. Una reazione extrapiramidale si manifesta con rigidità muscolare e tremore generalizzato o localizzato. È anche possibile ipertensione piuttosto che ipotensione.

In casi estremi, il paziente può manifestare uno stato comatoso con depressione respiratoria ed ipotensione arteriosa grave, tale da indurre uno stato simile allo shock. Da considerare il rischio di aritmie ventricolari, possibilmente associate a prolungamento dell'intervallo QTc.

#### Trattamento

Poiché non esiste un antidoto specifico, il trattamento è principalmente di sostegno. Non è stata stabilita l'efficacia del carbone attivo. La dialisi non è raccomandata nel trattamento del sovradosaggio perché rimuove solo piccole quantità di aloperidolo (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti in stato comatoso, deve essere stabilita la pervietà delle vie aeree mediante tracheotomia o intubazione. La depressione respiratoria può richiedere la respirazione artificiale.

L'ECG e i segni vitali devono essere monitorati fino al ripristino della normalità dell'ECG. Si raccomanda di trattare aritmie gravi con appropriate misure antiaritmiche.

L'ipotensione e il collasso circolatorio possono essere trattati mediante l'infusione endovenosa di liquidi, plasma o albumina concentrata e l'uso di agenti vasopressori quali dopamina o noradrenalina. Non si deve usare adrenalina poiché può causare ipotensione profonda in presenza di aloperidolo.

In caso di reazioni extrapiramidali gravi, si raccomanda la somministrazione parenterale di un medicinale antiparkinson.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici; antipsicotici; derivati del butirrofenone.  
Codice ATC: N05AD01

#### Meccanismo d'azione

Aloperidolo è un neurolettico appartenente al gruppo dei butirrofenoni. È un potente antagonista centrale del recettore di tipo 2 della dopamina e, alle dosi raccomandate, ha una bassa attività alfa-1 antiadrenergica e nessuna attività antistaminergica o anticolinergica.

#### Effetti farmacodinamici

Aloperidolo controlla deliri e allucinazioni probabilmente attraverso l'interazione (blocco) con i recettori della dopamina nei tessuti mesolimbici e un effetto inibitorio dovuto alla sua attività sui gangli basali (i fasci nigrostriatali). Aloperidolo presenta un efficace effetto sedativo psicomotorio, che spiega anche l'azione favorevole sulla mania e altre sindromi da agitazione.

L'attività sui gangli basali probabilmente evidenzia gli effetti collaterali motori di tipo extrapiramidale (distonia, acatisia e parkinsonismo).

Gli effetti antidopaminergici di aloperidolo sulle cellule lattotrope nella ghiandola pituitaria anteriore spiegano l'iperprolattinemia a causa della soppressione dell'inibizione tonica della secrezione di prolattina mediata dalla dopamina.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

La biodisponibilità media di aloperidolo dopo la somministrazione della compressa o delle gocce orali, soluzione è del 60-70%. Il picco plasmatico di aloperidolo è generalmente ottenuto tra le 2 e le 6 ore dalla somministrazione orale. È stata osservata un'alta variabilità tra i soggetti nelle concentrazioni plasmatiche. Lo stato stazionario è raggiunto entro 1 settimana dall'inizio del trattamento.

### Distribuzione

Il legame medio dell'aloperidolo alle proteine plasmatiche negli adulti è tra circa l'88 e il 92%. C'è un'elevata variabilità tra i soggetti per il legame alle proteine plasmatiche. Aloperidolo è distribuito rapidamente ai vari tessuti ed organi, come indicato dal grande volume di distribuzione (valori medi tra 8 e 21 l/kg dopo somministrazione endovenosa). Aloperidolo attraversa facilmente la barriera emato-encefalica. Attraversa anche la placenta e viene escreto nel latte materno.

### Biotrasformazione

Aloperidolo è ampiamente metabolizzato nel fegato. Le principali vie metaboliche di aloperidolo negli esseri umani includono glucuronidazione, riduzione chetonica, N-dealchilazione ossidativa e la formazione di metaboliti piridinio. I metaboliti di aloperidolo non danno un contributo significativo alla sua attività; tuttavia, il percorso di riduzione spiega il 23% circa della biotrasformazione, e la riconversione del metabolita ridotto di aloperidolo ad aloperidolo non possono essere completamente esclusi. Gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo dell'aloperidolo. L'inibizione o l'induzione del CYP3A4, o l'inibizione del CYP2D6, possono influenzare il metabolismo di aloperidolo. Una diminuzione dell'attività dell'enzima CYP2D6 può causare un aumento delle concentrazioni di aloperidolo.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale di aloperidolo è in media di 24 ore (range da 15 a 37 ore) dopo somministrazione orale. La clearance apparente di aloperidolo dopo la somministrazione extravascolare varia da 0,9 a 1,5 l/h/kg e si riduce in metabolizzatori lenti del CYP2D6. Una ridotta attività dell'enzima CYP2D6 può causare un aumento delle concentrazioni di aloperidolo. La variabilità tra soggetto (coefficiente di variazione, %) della clearance dell'aloperidolo è stata stimata al 44% in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con schizofrenia. Dopo somministrazione per via endovenosa di aloperidolo, il 21% della dose è stata eliminata nelle feci e il 33% nelle urine. Meno del 3% della dose viene escreto immodificato nelle urine.

### Linearità/Non linearità

Esiste una relazione lineare tra la dose di aloperidolo e le concentrazioni plasmatiche negli adulti.

### Popolazioni speciali

#### Anziani

Le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo nei pazienti anziani erano più alte che negli adulti più giovani ai quali era somministrata la stessa dose. I risultati di piccoli studi clinici suggeriscono una clearance inferiore e una più lunga emivita di eliminazione di aloperidolo nei pazienti anziani. I risultati sono all'interno della variabilità osservata nella farmacocinetica di aloperidolo. L'aggiustamento della dose è raccomandato nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

L'influenza della *compromissione renale* sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Circa un terzo di una dose di aloperidolo è escreto nelle urine, per lo più sotto forma di metaboliti. Meno del 3% di aloperidolo somministrato è eliminato immodificato nelle urine. I metaboliti dell'aloperidolo non danno un contributo significativo alla sua attività, anche se per il metabolita ridotto di aloperidolo, la riconversione ad aloperidolo non può essere completamente esclusa. Anche se la compromissione renale non dovrebbe influenzare l'eliminazione di aloperidolo in misura clinicamente rilevante, si consiglia cautela in pazienti con *compromissione renale*, specialmente in quelli con compromissione severa, a causa della lunga emivita di aloperidolo e del suo metabolita ridotto, e della possibilità di accumulo (vedere paragrafo 4.2).

A causa dell'elevato volume di distribuzione dell'aloperidolo e del suo elevato legame alle proteine, solo quantità molto piccole vengono rimosse dalla dialisi.

#### Compromissione epatica

L'influenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Tuttavia, la compromissione epatica può avere effetti significativi sulla farmacocinetica di aloperidolo, perché è ampiamente metabolizzato nel fegato. Pertanto, si raccomanda un aggiustamento della dose e cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Popolazione pediatrica

Dati limitati relativi alla concentrazione plasmatica sono stati stabiliti negli studi pediatrici comprendenti 78 pazienti con diversi disturbi (schizofrenia, disturbi psicotici, sindrome di Tourette, autismo) che hanno ricevuto dosi orali di aloperidolo fino ad un massimo di 30 mg/giorno. Questi studi hanno incluso principalmente i bambini e gli adolescenti di età compresa tra i 2 e i 17 anni. Le concentrazioni plasmatiche misurate a vari intervalli di tempo e dopo diversa durata dei trattamenti, erano o non rilevabili o variate fino ad un massimo di 44,3 ng/ml. Come negli adulti, è stata osservata un'alta variabilità tra i soggetti delle concentrazioni plasmatiche. C'è stata una tendenza verso tempi di dimezzamento più brevi nei bambini rispetto agli adulti.

In 2 studi su bambini in trattamento con aloperidolo per tic e sindrome di Tourette, una risposta positiva è stata associata a concentrazioni plasmatiche da 1 fino a 4 ng / ml.

### Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

#### Concentrazioni terapeutiche

Sulla base dei dati pubblicati da diversi studi clinici, la risposta terapeutica si ottiene nella maggior parte dei pazienti con schizofrenia acuta o cronica a concentrazioni plasmatiche da 1 a 10 ng/ml. Un sottogruppo di pazienti può richiedere concentrazioni più elevate come conseguenza di una più alta variabilità inter-individuale nella farmacocinetica di aloperidolo.

In pazienti con un primo episodio di schizofrenia, la risposta terapeutica può essere ottenuta a concentrazioni a partire da 0,6 fino a 3,2 ng/ml, come valutato sulla base di misurazioni dell'occupazione dei recettori D2 e supponendo che un livello di occupazione dei recettori D<sub>2</sub> da 60 a 80% è più appropriato per ottenere la risposta terapeutica e limitare i sintomi extrapiramidali. In media, le concentrazioni in questo intervallo si otterrebbero con dosi da 1 a 4 mg al giorno.

A causa dell'elevata variabilità tra i soggetti nella farmacocinetica di aloperidolo e la relazione concentrazione-effetto, si consiglia di adattare la dose individuale di aloperidolo in base alla risposta del paziente, tenendo conto che i dati suggeriscono un intervallo di tempo di 5 giorni per raggiungere la metà della risposta terapeutica massima. La misurazione delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo può essere considerata in casi individuali.

#### Effetti cardiovascolari

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc aumenta con la dose di aloperidolo e con le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo.

#### Sintomi extrapiramidali

Sintomi extrapiramidali possono verificarsi all'interno del range terapeutico, anche se la frequenza è di solito maggiore con dosi che determinano concentrazioni terapeutiche superiori.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Nei roditori, la somministrazione di aloperidolo ha mostrato una diminuzione della fertilità, teratogenicità limitata così come gli effetti embrio-tossici.

In uno studio di carcinogenesi dell'alooperidolo, aumenti dose-dipendente degli adenomi della ghiandola pituitaria e dei carcinomi della ghiandola mammaria sono stati osservati nei topi femmina. Questi tumori possono essere causati da un prolungato antagonismo dopaminergico D2 e dall'iperprolattinemia. La rilevanza di questi risultati tumorali nei roditori in termini di rischio per l'uomo è sconosciuto.

Aloperidolo ha mostrato di bloccare il canale hERG cardiaco in diversi studi *in vitro* pubblicati. In una serie di studi *in vivo*, la somministrazione endovenosa di aloperidolo in alcuni modelli animali ha causato un significativo prolungamento dell'intervallo QTc a dosi circa 0,3 mg/kg, producendo livelli plasmatici di C<sub>max</sub> almeno da 7 a 14 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche da 1 a 10 ng/ml che erano efficaci nella maggior parte dei pazienti negli studi clinici. Queste dosi per via endovenosa, che prolungano l'intervallo QTc, non hanno causato aritmie. In



alcuni studi sugli animali dosi più elevate di aloperidolo per via endovenosa di 1 mg/kg o superiori hanno causato un prolungamento dell'intervallo QTc e/o aritmie ventricolari a livelli plasmatici di  $C_{max}$  da almeno 38 a 137 volte superiori rispetto alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche che erano efficaci nella maggior parte dei pazienti negli studi clinici.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse

**lattosio**, amido di mais, talco, olio vegetale idrogenato

Gocce orali, soluzione

acido lattico, **metile p-idrossibenzoato**, **propile p-idrossibenzoato**, acqua depurata

### 6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

### 6.3. Periodo di validità

5 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

SERENASE 1 mg compresse: astuccio in cartoncino contenente 20 compresse da 1 mg confezionate in blister opaco

SERENASE 5 mg compresse: scatola in cartoncino contenente 20 compresse da 5 mg confezionate in blister

SERENASE 10 mg compresse: scatola in cartoncino contenente 20 compresse confezionate in blister

SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione: scatola in cartoncino contenente flacone in plastica da 15 ml con contagocce (20 gocce = 1 ml = 2 mg)

SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione: scatola in cartoncino contenente flacone in plastica da 15 ml con contagocce (20 gocce = 1 ml = 10 mg)

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

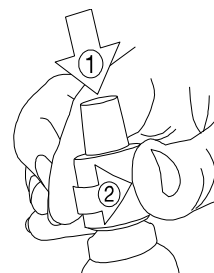
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Gocce orali, soluzione:

SERENASE è disponibile in flaconi da 15 ml

con dispositivo contagocce e chiusura a prova di bambino.

Per aprire spingere con decisione il tappo in plastica verso il basso, quindi svitare. Dopo aver tolto il tappo versare il numero di gocce richieste mediante il contagocce.



## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LUSOFARMACO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Milanofiori – Strada 6 – Edificio L – Rozzano (MI)

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERENASE 1 mg compresse: 016805032

SERENASE 5 mg compresse: 016805044

SERENASE 10 mg compresse: 016805057

SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione: 016805095

SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione: 016805107

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

SERENASE 1 mg compresse: 10.02.1987  
SERENASE 5 mg compresse: 13.04.1983  
SERENASE 10 mg compresse: 13.04.1983  
SERENASE 2 mg/ml gocce orali, soluzione: 13.02.1986  
SERENASE 10 mg/ml gocce orali, soluzione: 13.02.1986

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SERENASE 2 mg/2 ml soluzione iniettabile  
SERENASE 5 mg/2 ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **SERENASE 2 mg/2 ml soluzione iniettabile**

Ogni fiala contiene

**Principio attivo:** aloperidolo 2 mg

Eccipienti con effetti noti: metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato

## SERENASE 5 mg/2 ml soluzione iniettabile

Ogni fiala contiene

**Principio attivo:** aloperidolo 5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

SERENASE soluzione iniettabile è indicato in pazienti adulti per:

- rapido controllo dell'agitazione psicomotoria acuta grave associata a disturbo psicotico o episodi maniacali del disturbo bipolare I quando la terapia orale non è appropriata
- trattamento acuto del delirio quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito
- trattamento della corea, da lieve a moderata, nella malattia di Huntington, quando altri farmaci sono inefficaci o non tollerati e la terapia orale non è appropriata
- profilassi, da solo o in associazione, in pazienti con rischio da moderato ad alto di nausea e vomito postoperatori quando altri medicinali sono inefficaci o non tollerati
- trattamento, in associazione, di nausea e vomito postoperatori quando altri farmaci sono inefficaci o non tollerati.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

Si raccomanda una dose iniziale bassa, e questa deve essere aggiustata in base alla risposta del paziente al fine di determinare la dose minima efficace (vedere paragrafo 5.2).

Le dosi raccomandate per SERENASE soluzione iniettabile sono presentate nella Tabella 1.

**Tabella 1: dosi raccomandate di aloperidolo negli adulti di età pari e superiore a 18 anni**

<b>Rapido controllo dell'agitazione psicomotoria acuta grave associata a disturbo psicotico o episodi maniacali del disturbo bipolare I quando la terapia orale non è appropriata</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 5 mg per via intramuscolare.</li><li>• Può essere ripetuto ogni ora fino a raggiungere un sufficiente controllo dei sintomi.</li><li>• Nella maggior parte dei pazienti, dosi fino a 15 mg/giorno sono sufficienti. La dose massima è di 20 mg/giorno.</li><li>• L'uso continuato di SERENASE deve essere valutato all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con SERENASE soluzione iniettabile deve essere interrotto non appena clinicamente indicato e, se è necessario un ulteriore trattamento, si deve iniziare l'aloiperidolo orale con uno schema posologico di conversione 1:1, seguito da un aggiustamento della dose in base alla risposta clinica.</li></ul>
<b>Trattamento acuto del delirio quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Da 1 a 10 mg per via intramuscolare.</li><li>• Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa possibile e la dose deve essere aggiustata con incrementi ad intervalli da 2 a 4 ore se l'agitazione continua, fino ad un massimo di 10 mg/giorno.</li></ul>
<b>Trattamento della corea, da lieve a moderata, nella malattia di Huntington, quando altri farmaci sono inefficaci o non tollerati e la terapia orale non è appropriata</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da 2 a 5 mg per via intramuscolare.</li> <li>• Può essere ripetuto ogni ora fino ad ottenere un sufficiente controllo dei sintomi o fino ad un massimo di 10 mg/giorno.</li> </ul>
<p><b>Profilassi di nausea e vomito postoperatori, da solo o in associazione, in pazienti con rischio da moderato ad alto quando altri medicinali sono inefficaci o non tollerati</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da 1 a 2 mg per via intramuscolare, in induzione o 30 minuti prima della fine dell'anestesia.</li> </ul>
<p><b>Trattamento, in associazione, di nausea e vomito postoperatori quando altri farmaci sono inefficaci o non tollerati</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da 1 a 2 mg per via intramuscolare</li> </ul>

#### Sospensione del trattamento

È consigliabile la sospensione graduale di aloperidolo (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

La dose iniziale raccomandata di aloperidolo nei pazienti anziani è metà della dose più bassa per gli adulti.

Ulteriori dosi possono essere somministrate e aggiustate in base alla risposta del paziente. Nei pazienti anziani è raccomandato un prudente e graduale aumento della dose.

La dose massima è di 5 mg/giorno.

Dosi superiori a 5 mg/giorno devono essere considerate solo per pazienti che hanno tollerato dosi più alte e dopo una rivalutazione del profilo individuale di rischio/beneficio del paziente.

##### *Compromissione renale*

L'influenza della compromissione renale sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose, ma si raccomanda cautela nel trattare pazienti con compromissione renale. Comunque, pazienti con compromissione renale severa potrebbero richiedere una dose iniziale più bassa, con dosi successive somministrate ed aggiustate in base alla risposta del paziente (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

L'influenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Dal momento che l'aloperidolo è ampiamente metabolizzato nel fegato, si raccomanda di dimezzare la dose iniziale. Le successive dosi possono essere somministrate e aggiustate in base alla risposta del paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di SERENASE soluzione iniettabile nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

SERENASE soluzione iniettabile è raccomandato solo per uso intramuscolare (vedere paragrafo 4.4). Per le istruzioni sulla manipolazione di SERENASE soluzione iniettabile, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Stato comatoso
- Depressione del sistema nervoso centrale (SNC)
- Morbo di Parkinson
- Demenza a corpi di Lewy

- Paralisi sopranucleare progressiva
- Noto prolungamento dell'intervallo QT o sindrome congenita del QT lungo
- Recente infarto acuto del miocardio
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Soggetti con storia di aritmia ventricolare o torsione di punta
- Ipotassiemia non corretta
- Trattamento concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5)

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Aumento della mortalità nelle persone anziane con demenza

Rari casi di morte improvvisa sono stati riportati in pazienti psichiatrici che hanno ricevuto antipsicotici, tra cui aloperidolo (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti anziani affetti da psicosi correlata a demenza trattati con farmaci antipsicotici mostrano un aumentato rischio di morte. L'analisi di diciassette studi clinici controllati verso placebo (durata modale di 10 settimane), prevalentemente in pazienti in terapia con farmaci antipsicotici atipici, ha rivelato un rischio di morte compreso tra 1,6 e 1,7 volte maggiore in pazienti trattati con farmaci antipsicotici rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nel corso di un tipico studio controllato della durata di 10 settimane, il tasso di mortalità è stato di circa il 4,5% nei pazienti trattati con antipsicotici rispetto a circa il 2,6% nel gruppo placebo. Sebbene le cause di morte fossero varie, la maggior parte dei decessi è sembrata essere di natura cardiovascolare (ad esempio, insufficienza cardiaca, morte improvvisa) o di natura infettiva (ad esempio, polmonite). Studi osservazionali suggeriscono che il trattamento di pazienti anziani con aloperidolo è anche associato ad un aumento della mortalità. Questa associazione può essere più forte per aloperidolo che per farmaci antipsicotici atipici, è più pronunciata nei primi 30 giorni dopo l'inizio del trattamento e persiste per almeno 6 mesi. La misura in cui questa associazione è attribuibile al farmaco, come al contrario essere confusa dalle caratteristiche del paziente, non è ancora stata chiarita.

SERENASE soluzione iniettabile non è indicato per il trattamento dei disturbi del comportamento correlati a demenza.

##### Effetti cardiovascolari

Con aloperidolo sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QTc e/o aritmie ventricolari, in aggiunta a casi di morte improvvisa (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Il rischio di questi eventi sembra aumentare con dosi elevate, elevate concentrazioni plasmatiche in pazienti predisposti o con l'uso parenterale, in particolare con somministrazione endovenosa.

SERENASE soluzione iniettabile è consigliato solo per uso intramuscolare. Comunque, se somministrato per via endovenosa, deve essere eseguito un continuo monitoraggio ECG per il prolungamento dell'intervallo QTc e per le aritmie ventricolari.

Si consiglia di usare cautela nei pazienti con bradicardia, malattie cardiache, storia familiare di prolungamento del QTc o storia di alcolismo. Cautela è anche richiesta in pazienti con potenziali elevate concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.4, "Metabolizzatori lenti del CYP2D6).

Prima della somministrazione intramuscolare è raccomandato eseguire un ECG basale. Durante la terapia, la necessità di un monitoraggio ECG per il prolungamento dell'intervallo QTc e per le aritmie ventricolari deve essere valutato in tutti i pazienti, ma il monitoraggio ECG continuo è raccomandato per dosi intramuscolari ripetute. Il monitoraggio ECG è raccomandato fino a 6 ore dopo la somministrazione ai pazienti di SERENASE soluzione iniettabile per la profilassi o il trattamento di nausea e vomito post-operatori.

In corso di terapia, si raccomanda di ridurre la dose se si osserva un prolungamento del QTc, ma aloperidolo deve essere interrotto se il QTc supera i 500 ms.

Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia e ipomagnesiemia aumentano il rischio di aritmie ventricolari e devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con aloperidolo. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio basale e periodico degli elettroliti.

Sono stati segnalati anche tachicardia e ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica) (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda cautela quando aloperidolo viene somministrato a pazienti che manifestano ipotensione o ipotensione ortostatica.

#### Eventi cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati, controllati con placebo in pazienti affetti da demenza, c'è stato un aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari con alcuni antipsicotici atipici di circa 3 volte. Studi osservazionali che hanno confrontato il tasso di ictus nei pazienti anziani esposti a qualsiasi antipsicotico rispetto al tasso di ictus in quelli non esposti a tali medicinali, hanno trovato un aumento del tasso di ictus tra i pazienti esposti. Questo aumento può essere maggiore con tutti i butirrofenoni, tra cui aloperidolo. Il meccanismo di questo aumento del rischio non è noto. Un aumento del rischio non può essere escluso per altre popolazioni di pazienti. SERENASE deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

#### Sindrome neurolettica maligna

Aloperidolo è stato associato a sindrome neurolettica maligna, una risposta rara ed idiosincrasica caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare generalizzata, instabilità autonoma, stato di coscienza alterato e aumento dei livelli sierici di creatina fosfochinasi. L'ipertermia è spesso un segno precoce di tale sindrome. Il trattamento antipsicotico deve essere sospeso immediatamente e deve essere istituita una appropriata terapia di supporto ed un attento monitoraggio.

#### Discinesia tardiva

Può comparire discinesia tardiva in alcuni pazienti in terapia a lungo termine o dopo sospensione della terapia. Tale sindrome è caratterizzata principalmente da movimenti ritmici involontari della lingua, del viso, della bocca o della mandibola. Le manifestazioni possono essere permanenti in alcuni pazienti. La sindrome può essere mascherata con la ripresa del trattamento, con l'aumento della dose o passando ad un altro antipsicotico. Se compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la sospensione di tutti gli antipsicotici, incluso SERENASE.

#### Sintomi extrapiramidali

Possono insorgere sintomi extrapiramidali (ad esempio tremore, rigidità, ipersalivazione, bradicinesia, acatisia, distonia acuta). L'uso di aloperidolo è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e dal bisogno di muoversi, spesso accompagnata da incapacità di stare seduto o immobile. Questo è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

La distonia acuta può verificarsi durante i primi giorni di trattamento con SERENASE, ma è stata riportata anche successivamente nonché dopo un aumento della dose. Sintomi distonici possono includere, ma non sono limitati a questi, torcicollo, smorfie facciali, trisma, protrusione della lingua, e

movimenti oculari anomali, tra cui crisi oculogire. I maschi e le fasce più giovani sono a più alto rischio di sperimentare tali reazioni. La distonia acuta può necessitare l'interruzione del medicinale.

Farmaci antiparkinson di tipo anticolinergico possono essere prescritti se necessario per gestire i sintomi extrapiramidali, ma si raccomanda di non prescriverli routinariamente come misura preventiva. Se è necessario il trattamento concomitante con un farmaco antiparkinson, questo deve essere continuato dopo la sospensione di SERENASE se la sua escrezione è più rapida rispetto a quella dell'aloiperidolo, allo scopo di evitare lo sviluppo o l'aggravamento di sintomi extrapiramidali. Il possibile aumento della pressione intraoculare deve essere considerato quando i medicinali anticolinergici, compresi i prodotti medicinali antiparkinson, vengono somministrati in concomitanza con SERENASE.

#### Crisi convulsive/Convulsioni

È stata riportata l'insorgenza di crisi convulsive scatenate da aloiperidolo. Si raccomanda cautela nei pazienti epilettici e che presentano condizioni che predispongono alle convulsioni (ad esempio sospensione dell'alcol e danno cerebrale).

#### Effetti epatobiliari

Dato che aloiperidolo è metabolizzato dal fegato, si raccomanda metà della dose e cautela in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Sono stati riportati casi isolati di anomalie nella funzionalità epatica o epatiti, più spesso colestatiche.

#### Effetti sul sistema endocrino

La tiroxina può facilitare la tossicità di aloiperidolo. La terapia antipsicotica in pazienti con ipertiroidismo deve essere intrapresa solo con cautela e deve essere sempre accompagnata da una terapia per raggiungere uno stato eutiroideo.

Gli effetti ormonali degli antipsicotici includono iperprolattinemia, che può causare galattorrea, ginecomastia e oligomenorrea o amenorrea (vedere paragrafo 4.8). Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella umani potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Anche se nessuna chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici e tumori alla mammella umani è stata dimostrata in studi clinici ed epidemiologici, si raccomanda cautela nei pazienti con storia medica rilevante. SERENASE deve essere usato con cautela nei pazienti con pre-esistente iperprolattinemia e in pazienti con possibili tumori prolattina-dipendenti (vedere paragrafo 5.3).

Sono stati riportati con aloiperidolo casi di ipoglicemia e di sindrome da inappropriata secrezione di ADH (ormone antidiuretico) (vedere paragrafo 4.8).

#### Tromboembolismo venoso

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con antipsicotici. Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con SERENASE e devono essere adottate misure preventive.

#### Risposta al trattamento e sospensione

Nella schizofrenia, la risposta al trattamento antipsicotico può essere ritardata.

Se vengono sospesi gli antipsicotici, la ricorrenza di sintomi correlati alla malattia di base può non diventare evidente per diverse settimane o mesi.

Ci sono state segnalazioni molto rare di sintomi di astinenza acuta (tra cui nausea, vomito e insonnia) dopo la sospensione improvvisa di alte dosi di antipsicotici. La sospensione graduale è consigliabile come misura precauzionale.

#### Pazienti con depressione

SERENASE non deve essere usato in monoterapia nei casi in cui la depressione è predominante. Può essere associato a farmaci antidepressivi nelle condizioni in cui coesistano depressione e psicosi (vedere paragrafo 4.5).

#### Passaggio da mania a depressione

Nel trattamento di episodi maniacali del disturbo bipolare c'è un rischio per i pazienti di passare dalla mania alla depressione. Il monitoraggio dei pazienti per il passaggio a episodi depressivi, che si portano dietro rischi come il comportamento suicidario, è importante al fine di intervenire quando questi passaggi avvengono.

#### Metabolizzatori lenti di CYP2D6

SERENASE deve essere usato con cautela nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del citocromo P450 (CYP) 2D6 e a cui viene co-somministrato un inibitore del CYP3A4.

#### Eccipienti

La soluzione iniettabile di SERENASE da 2 mg/2 ml contiene paraidrossibenzoati. Possono causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### Effetti cardiovascolari

SERENASE è controindicato in associazione ad altri farmaci che inducono un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.3). Gli esempi includono:

- antiaritmici di classe IA (per esempio disopiramide, chinidina)
- antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone, dofetilide, dronedarone, ibutilide, sotalolo)
- alcuni antidepressivi (ad esempio citalopram, escitalopram)
- alcuni antibiotici (ad esempio azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, telitromicina)
- altri antipsicotici (ad esempio derivati fenotiazinici, sertindolo, pimozide, ziprasidone)
- alcuni antifungini (ad esempio pentamidina)
- alcuni antimalarici (ad esempio alofantrina)
- alcuni farmaci gastrointestinali (ad esempio dolasetron)
- alcuni farmaci utilizzati nel cancro (ad esempio toremifene, vandetanib)
- alcuni altri farmaci (es bepridil, metadone)

Questo elenco non è esaustivo.

Si raccomanda cautela quando SERENASE è usato in associazione a farmaci che possono provocare squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

#### Farmaci che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo

Aloperidolo è metabolizzato attraverso diverse vie (vedere paragrafo 5.2). Le vie principali sono la glucuronidazione e la riduzione chetonica. È coinvolto anche il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP), in particolare CYP3A4 e, in misura minore, CYP2D6. L'inibizione di queste vie metaboliche da parte di un altro farmaco o una diminuzione dell'attività enzimatica del CYP2D6 può causare un aumento delle concentrazioni di aloperidolo. L'effetto di inibizione del CYP3A4 e della diminuzione dell'attività dell'enzima CYP2D6 può essere additivo (vedere paragrafo 5.2). Sulla base di informazioni limitate e, a volte contrastanti, il potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo quando un inibitore del CYP3A4 e / o CYP2D6 viene co-somministrato può variare tra il 20 e il 40%, anche se in alcuni casi, sono stati segnalati aumenti fino al 100%. Esempi di farmaci che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo (sulla base dell'esperienza clinica o del meccanismo di interazione farmacologica) includono:

- inibitori del CYP3A4 – alprazolam, fluvoxamina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, posaconazolo, saquinavir, verapamil, voriconazolo.



- inibitori del CYP2D6 – bupropione, clorpromazina, duloxetina, paroxetina, prometazina, sertralina, venlafaxina
- inibitori misti CYP3A4 e CYP2D6: fluoxetina, ritonavir
- meccanismo incerto: buspirone

Questo elenco non è esaustivo.

L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo può causare un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4). Sono stati osservati aumenti del QTc quando l'aloperidolo è stato somministrato con una combinazione degli inibitori metabolici ketoconazolo (400 mg/giorno) e paroxetina (20 mg/giorno).

Si raccomanda che i pazienti che assumono aloperidolo in concomitanza con tali medicinali siano monitorati per segni o sintomi di aumento o per prolungati effetti farmacologici di aloperidolo, e che la dose di SERENASE sia diminuita come ritenuto necessario.

#### Farmaci che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo

La co-somministrazione di aloperidolo con potenti induttori enzimatici del CYP3A4 può diminuire gradualmente le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo a tal punto che l'efficacia può essere ridotta. Gli esempi includono:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Questo elenco non è esaustivo.

L'induzione enzimatica potrebbe essere osservata dopo pochi giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica si vede generalmente dopo 2 settimane e potrebbe poi essere mantenuta per lo stesso periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con il farmaco. Durante il trattamento combinato con induttori del CYP3A4, si raccomanda che i pazienti siano monitorati e che la dose di SERENASE sia aumentata come ritenuto necessario. Dopo la sospensione dell'induttore del CYP3A4, la concentrazione di aloperidolo può aumentare gradualmente e pertanto potrebbe essere necessario ridurre la dose di SERENASE.

Sodio valproato è noto inibire la glucuronidazione, ma non influenza i livelli plasmatici di aloperidolo.

#### Effetti di aloperidolo su altri farmaci

Aloperidolo può potenziare l'azione depressiva sul SNC dell'alcol o di altri farmaci depressori del SNC, compresi ipnotici, sedativi o forti analgesici. È stato inoltre riferito un potenziamento di tali effetti in caso di associazione con metildopa.

Aloperidolo può antagonizzare l'azione dell'adrenalina e di altri farmaci simpaticomimetici (ad esempio stimolanti come le anfetamine) ed invertire l'effetto ipotensivo dei farmaci bloccanti adrenergici, quale, per es., la guanetidina.

Aloperidolo può antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina.

Aloperidolo è un inibitore del CYP2D6. Aloperidolo inibisce il metabolismo degli antidepressivi triciclici (per esempio imipramina, desipramina), aumentando quindi le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci.

#### Altre forme di interazione

In rari casi, durante il trattamento concomitante di litio e aloperidolo, sono stati riportati i seguenti sintomi: encefalopatia, sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva, sindrome neurolettica maligna, sindrome cerebrale acuta e coma. La maggior parte di questi sintomi erano reversibili. Rimane controverso se tali sintomi rappresentino un'entità clinica distinta.

Non di meno, si raccomanda che, in pazienti in trattamento contemporaneo con litio e SERENASE, la terapia venga immediatamente interrotta qualora compaiono i suddetti sintomi.

È stato riportato antagonismo dell'effetto anticoagulante di fenindione.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Una discreta quantità di dati su donne in stato di gravidanza (più di 400 gravidanze esposte) non indica alcuna tossicità malformativa (o fetale) / neonatale di aloperidolo. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di casi isolati di difetti alla nascita in seguito ad esposizione del feto ad aloperidolo, soprattutto in associazione ad altri medicinali. Studi condotti sugli animali hanno mostrato un effetto teratogeno di aloperidolo (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di SERENASE durante la gravidanza.

I neonati esposti ad antipsicotici (incluso aloperidolo) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo il parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto, si raccomanda di monitorare attentamente i neonati.

##### Allattamento

Aloperidolo è escreto nel latte umano. Piccole quantità di aloperidolo sono state rilevate nel plasma e nelle urine dei neonati allattati al seno da madri trattate con aloperidolo. Non ci sono sufficienti informazioni sugli effetti di aloperidolo in neonati allattati al seno. La decisione di interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con SERENASE deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Aloperidolo aumenta il livello di prolattina. L'iperprolattinemia può sopprimere il GnRH ipotalamico, con conseguente riduzione della secrezione ipofisaria delle gonadotropine. Questo può inibire la funzione riproduttiva alterando la steroidogenesi gonadica sia nei pazienti di sesso femminile che nei pazienti di sesso maschile (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

SERENASE altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si può determinare sedazione o ridotta attenzione, soprattutto con le dosi più alte e all'inizio del trattamento e questi effetti possono essere potenziati dall'alcol. Si raccomanda di avvisare i pazienti di non guidare autoveicoli o usare macchinari durante il trattamento, fino a che non sia stata accertata la loro reattività al farmaco.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

La sicurezza di aloperidolo è stata valutata in 284 pazienti trattati con aloperidolo che hanno partecipato a 3 studi clinici controllati con placebo e in 1295 pazienti trattati con aloperidolo che hanno partecipato a 16 studi clinici in doppio cieco controllati con comparatore attivo.

Sulla base dei dati di sicurezza raccolti da questi studi clinici, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: disturbi extrapiramidali (34%), insonnia (19%), agitazione (15%), ipercinesia (13%), cefalea (12%), disturbi psicotici (9%), depressione (8%), aumento di peso (8%), tremore (8%), ipertonia (7%), ipotensione ortostatica (7%), distonia (6%) e sonnolenza (5%).

Inoltre, la sicurezza di aloperidolo decanoato è stata valutata in 410 pazienti che hanno partecipato a 3 studi di confronto con comparatore attivo (1 che ha confrontato aloperidolo decanoato flufenazina e 2 che hanno confrontato aloperidolo decanoato con aloperidolo orale), 9 studi in aperto e 1 studio dose-risposta.

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse come segue:

- riportate negli studi clinici con aloperidolo
- riportate negli studi clinici con aloperidolo decanoato e che si riferiscono alla frazione attiva

- derivanti dall'esperienza post-marketing con aloperidolo e aloperidolo decanoato

Le frequenze delle reazioni avverse sono basate su (o stimate da) studi clinici o studi epidemiologici con aloperidolo, e classificate secondo la seguente convenzione:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raro:	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Molto raro:	$< 1/10.000$
Non nota:	Non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna categoria di frequenza.

**Tabella 2: reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia		Pancitopenia Agranulocitosi Trombocitopenia Neutropenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità		Reazione anafilattica
<b>Patologie endocrine</b>				Iperprolattinemia	Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
<b>Disturbi della nutrizione e del metabolismo</b>					Ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Agitazione Insonnia	Disordini psicotici Depressione	Stato confusionale Perdita della libido Diminuzione della libido Irrequietezza		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Disturbi extrapiramidali Ipercinesia Cefalea	Discinesia tardiva Acatisia Bradichinesia Discinesia Distonia Ipcinesia Ipertonìa Vertigini Sonnolenza Tremore	Convulsione Parkinsonismo Sedazione Contrazioni muscolari involontarie	Sindrome neurolettica maligna Disfunzione motoria Nistagmo	Achinesia Rigidità a scatti Facies a maschera
<b>Patologie dell'occhio</b>		Crisi oculogira Disturbi visivi	Visione offuscata		

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Patologie cardiache			Tachicardia		Fibrillazione ventricolare Torsione di punta Tachicardia ventricolare Extrasistoli
Patologie vascolari		Ipotensione Ipotensione ortostatica			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	Broncospasmo	Edema laringeo Laringospasmo
Patologie gastrointestinali		Vomito Nausea Costipazione Secchezza delle fauci Ipersecrezione salivare			
Patologie epatobiliari		Anomalie nei test di funzionalità epatica	Epatite Ittero		Insufficienza epatica acuta Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Reazioni di fotosensibilità Orticaria Prurito Iperidrosi		Angioedema Dermatite esfoliativa Vasculite leucocitoclastica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Torcicollo Rigidità muscolare Spasmi muscolari Rigidità muscoloscheletrica	Trisma Contrazioni muscolari	Rabdomiolisi
Patologie renali ed urinarie		Ritenzione urinaria			
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Sindrome di astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Amenorrea Galattorrea Dismenorrea Dolore al seno Fastidio al seno	Menorragia Disturbi mestruali Disfunzione sessuale	Priapismo Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Ipertermia Edema Disturbi di deambulazione		Morte improvvisa Edema facciale Ipotermia
Esami diagnostici		Aumento di peso Diminuzione e di peso		Elettrocardiogramma con QT prolungato	

Sono stati osservati con aloperidolo casi di prolungamento del QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), torsione di punta e morte improvvisa.

### Effetti degli antipsicotici

È stato riportato con gli antipsicotici arresto cardiaco.

Sono stati riportati con antipsicotici casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda. La frequenza non è nota.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9. Sovradosaggio**

### Sintomi e segni

Le manifestazioni da sovradosaggio da aloperidolo sono una esagerazione degli effetti farmacologici noti e delle reazioni avverse. I sintomi principali sono gravi reazioni extrapiramidali, ipotensione e sedazione. Una reazione extrapiramidale si manifesta con rigidità muscolare e tremore generalizzato o localizzato. È anche possibile ipertensione piuttosto che ipotensione.

In casi estremi, il paziente può manifestare uno stato comatoso con depressione respiratoria ed ipotensione arteriosa grave, tale da indurre uno stato simile allo shock.

Da considerare il rischio di aritmie ventricolari, possibilmente associate a prolungamento dell'intervallo QTc.

### Trattamento

Poiché non esiste un antidoto specifico, il trattamento è principalmente di sostegno. La dialisi non è raccomandata nel trattamento del sovradosaggio perché rimuove solo piccole quantità di aloperidolo (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti in stato comatoso deve essere stabilita la pervietà delle vie aeree mediante tracheotomia o intubazione. La depressione respiratoria può richiedere la respirazione artificiale.

L'ECG e i segni vitali devono essere monitorati fino al ripristino della normalità dell'ECG.

Aritmie gravi devono essere trattate con appropriate misure antiaritmiche.

L'ipotensione e il collasso circolatorio possono essere trattati mediante l'infusione endovenosa di liquidi, plasma o albumina concentrata e l'uso di agenti vasopressori quali dopamina o noradrenalina. Non si deve usare adrenalina poiché può causare ipotensione profonda in presenza di aloperidolo.

In caso di reazioni extrapiramidali gravi, si raccomanda la somministrazione parenterale di un medicinale antiparkinson.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici; antipsicotici; derivati del butirrofenone.

Codice ATC: N05AD01

### Meccanismo d'azione

Aloperidolo è un antipsicotico appartenente al gruppo dei butirrofenoni. È un potente antagonista centrale del recettore di tipo 2 della dopamina e, alle dosi raccomandate, ha una bassa attività alfa-1 antiadrenergica e nessuna attività antistaminergica o anticolinergica.

### Effetti farmacodinamici

Aloperidolo controlla deliri e allucinazioni come conseguenza diretta del blocco del segnale dopaminergico nella via mesolimbica. L'effetto del blocco centrale della dopamina ha attività sui gangli basali (fasci nigrostriatali). Aloperidolo presenta un efficace effetto sedativo psicomotorio, che spiega anche l'azione favorevole sulla mania e altre sindromi da agitazione.

L'attività sui gangli basali probabilmente evidenzia gli effetti collaterali motori di tipo extrapiramidale (distonia, acatisia e parkinsonismo).

Gli effetti antidopaminergici di aloperidolo sulle cellule lattotrope nella ghiandola pituitaria anteriore spiegano l'iperprolattinemia a causa dell'inibizione tonica della secrezione di prolattina mediata dalla dopamina. Inoltre, l'effetto antidopaminergico sulla zona trigger - chemorecettore dell'area postrema spiega l'attività contro nausea e vomito.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

A seguito di somministrazione intramuscolare, aloperidolo è completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo si raggiunge tra i 20 e i 40 minuti.

### Distribuzione

Il legame medio dell'aloperidolo alle proteine plasmatiche negli adulti varia approssimativamente tra l'88 e il 92%. C'è un'elevata variabilità tra i soggetti per il legame alle proteine plasmatiche. Aloperidolo è distribuito rapidamente ai vari tessuti e organi, come indicato dal grande volume di distribuzione (valori medi tra 8 e 21 l/kg dopo somministrazione endovenosa). Aloperidolo attraversa facilmente la barriera emato-encefalica. Attraversa anche la placenta e viene escreto nel latte materno.

### Biotrasformazione

Aloperidolo è ampiamente metabolizzato nel fegato. Le principali vie metaboliche di aloperidolo negli esseri umani includono glucuronidazione, riduzione chetonica, N-dealchilazione ossidativa e la formazione di metaboliti piridinio. I metaboliti di aloperidolo non danno un contributo significativo alla sua attività; tuttavia, il percorso di riduzione spiega il 23% circa della biotrasformazione, e la riconversione del metabolita ridotto di aloperidolo ad aloperidolo non possono essere completamente esclusi. Gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo dell'aloperidolo. L'inibizione o induzione del CYP3A4, o l'inibizione del CYP2D6, possono influenzare il metabolismo di aloperidolo. Una diminuzione dell'attività dell'enzima CYP2D6 può causare un aumento delle concentrazioni di aloperidolo.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale di aloperidolo è in media di 21 ore (range da 13 a 36 ore) dopo somministrazione per via intramuscolare. La clearance apparente di aloperidolo dopo la somministrazione extravascolare varia da 0,9 a 1,5 l/h/kg e si riduce nei lenti metabolizzatori del CYP2D6. Una ridotta attività dell'enzima CYP2D6 può causare un aumento delle concentrazioni di aloperidolo. La variabilità tra soggetto (coefficiente di variazione, %) della clearance dell'aloperidolo è stata stimata a 44% in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con schizofrenia. Dopo somministrazione per via endovenosa di aloperidolo, il 21% della dose è stata eliminata nelle feci e il 33% nelle urine. Meno del 3% della dose viene escreto immodificato nelle urine.

### Linearità/Non linearità

Esiste una relazione lineare tra la dose di aloperidolo e le concentrazioni plasmatiche negli adulti.

### Popolazioni speciali

#### Anziani

Le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo nei pazienti anziani erano più alte che negli adulti più giovani ai quali era stata somministrata la stessa dose. I risultati di piccoli studi clinici suggeriscono una clearance inferiore e una più lunga emivita di eliminazione di aloperidolo nei pazienti anziani. I risultati sono all'interno della variabilità osservata nella farmacocinetica di

aloperidolo. L'aggiustamento della dose è raccomandato nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

L'influenza della compromissione renale sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Circa un terzo di una dose di aloperidolo è escreto nelle urine, per lo più sotto forma di metaboliti. Meno del 3% di aloperidolo somministrato è eliminato immodificato nelle urine. I metaboliti dell'aloperidolo non danno un contributo significativo alla sua attività, anche se per il metabolita ridotto di aloperidolo, la riconversione ad aloperidolo non può essere completamente esclusa. Anche se la compromissione della funzione renale non dovrebbe influenzare l'eliminazione di aloperidolo in misura clinicamente rilevante, si consiglia cautela in assenza di dati farmacocinetici in pazienti con compromissione renale e specialmente in quelli con compromissione severa, a causa della lunga emivita di aloperidolo e del suo metabolita ridotto, nonché della possibilità di accumulo (vedere paragrafo 4.2).

A causa dell'elevato volume di distribuzione dell'aloperidolo e il suo elevato legame alle proteine, solo quantità molto piccole vengono rimosse dalla dialisi.

#### Compromissione epatica

L'influenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di aloperidolo non è stata valutata. Tuttavia, la compromissione epatica può avere effetti significativi sulla farmacocinetica di aloperidolo, perché è ampiamente metabolizzato nel fegato. Pertanto, si raccomanda metà della dose iniziale e cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

##### Concentrazioni terapeutiche

Sulla base dei dati pubblicati da diversi studi clinici, la risposta terapeutica si ottiene nella maggior parte dei pazienti con schizofrenia acuta o cronica a concentrazioni plasmatiche da 1 a 10 ng/ml. Un sottogruppo di pazienti può richiedere concentrazioni più elevate come conseguenza di una elevata variabilità inter-individuale nella farmacocinetica di aloperidolo.

In pazienti con un primo episodio di schizofrenia, la risposta terapeutica può essere ottenuta a concentrazioni pari a 0,6 fino a 3,2 ng/ml, come valutato sulla base di misurazioni dell'occupazione dei recettori D2 e supponendo che un livello di occupazione dei recettori D2 da 60 a 80% è più appropriato per ottenere la risposta terapeutica e limitare i sintomi extrapiramidali. In media, le concentrazioni in questo intervallo si otterrebbero con dosi da 1 a 4 mg al giorno.

A causa dell'elevata variabilità tra i soggetti nella farmacocinetica di aloperidolo e la relazione concentrazione-effetto, si raccomanda di aggiustare la dose individuale di aloperidolo sulla base della risposta del paziente, tenendo conto che i dati suggeriscono un intervallo di tempo di 5 giorni per raggiungere la metà della massima risposta terapeutica. In casi individuali può essere considerata la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di aloperidolo.

##### Effetti cardiovascolari

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc aumenta con la dose di aloperidolo e con le concentrazioni plasmatiche di aloperidolo.

##### Sintomi extrapiramidali

Sintomi extrapiramidali possono verificarsi all'interno del range terapeutico, anche se la frequenza è di solito superiore con dosi a concentrazioni terapeutiche superiori.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Nei roditori, la somministrazione di aloperidolo ha mostrato una diminuzione della fertilità, teratogenicità limitata così come gli effetti embrio-tossici.

In uno studio di carcinogenesi dell'aloperidolo, aumenti dose-dipendente degli adenomi della ghiandola pituitaria e dei carcinomi della ghiandola mammaria sono stati osservati nei topi

femmina. Questi tumori possono essere causati da un antagonismo prolungato della dopamina D2 e dall'iperprolattinemia. La rilevanza di questi risultati tumorali nei roditori in termini di rischio per l'uomo è sconosciuto.

Aloperidolo ha dimostrato di bloccare il canale hERG cardiaco in diversi studi *in vitro* pubblicati. In una serie di studi *in vivo*, la somministrazione endovenosa di aloperidolo in alcuni modelli animali ha causato un significativo prolungamento del QTc a dosi circa 0,3 mg/kg, producendo livelli plasmatici di  $C_{max}$  almeno da 7 a 14 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche da 1 a 10 ng/ml che erano efficaci nella maggior parte dei pazienti negli studi clinici. Queste dosi per via endovenosa, che prolungano il QTc, non hanno causato aritmie. In alcuni studi sugli animali dosi più elevate di aloperidolo per via endovenosa di 1 mg / kg o superiore hanno causato un prolungamento dell'intervallo QTc e/o aritmie ventricolari a livelli plasmatici di  $C_{max}$  almeno da 38 a 137 volte superiori rispetto alle concentrazioni terapeutiche plasmatiche che erano efficaci nella maggior parte dei pazienti negli studi clinici.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

SERENASE 2 mg/2ml soluzione iniettabile

metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, acido lattico, acqua per preparazioni iniettabili

SERENASE 5 mg/2ml soluzione iniettabile

acido lattico, acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

### 6.3. Periodo di validità

5 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

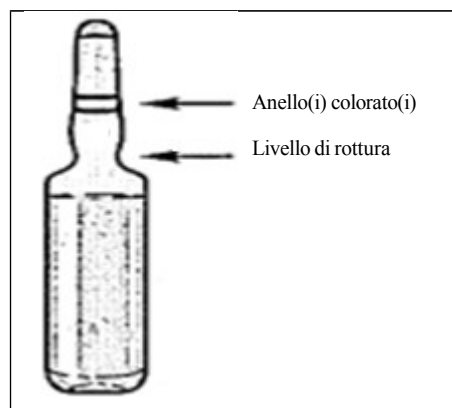
### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

SERENASE 2 mg/2 ml soluzione iniettabile: scatola in cartoncino contenente 5 fiale da 2 mg in 2 ml

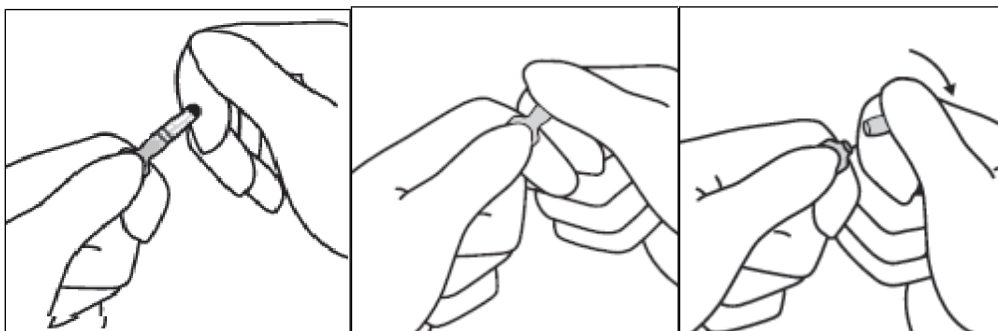
SERENASE 5 mg/2 ml soluzione iniettabile: scatola in cartoncino contenente 5 fiale da 5 mg in 2 ml

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Prima di utilizzare la fiala, farla roteare rapidamente tra i due palmi della mano per riscaldare il prodotto.
- Tenere la fiala tra il pollice e l'indice, lasciando la punta della fiala libera.
- Con l'altra mano, tenere la punta della fiala mettendo il dito indice contro il collo della fiala e il pollice parallelamente agli anelli di identificazione colorati.
- Rompere bruscamente la punta della fiala tenendo saldamente l'altra parte della fiala nella mano.







Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LUSOFARMACO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Milanofiori – Strada 6 – Edificio L – Rozzano (MI)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SERENASE 2 mg/2 ml soluzione iniettabile: 016805018

SERENASE 5 mg/2 ml soluzione iniettabile: 016805020

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

SERENASE 2 mg/2 ml soluzione iniettabile: 24.03.1960

SERENASE 5 mg/2 ml soluzione iniettabile: 13.04.1983

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**