

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 2 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene

Principio attivo: aloperidolo 2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE soluzione iniettabile sono presentate nella Tabella 1.

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

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

- 5 mg per via intramuscolare.
- Può essere ripetuto ogni ora fino a raggiungere un sufficiente controllo dei sintomi.
- Nella maggior parte dei pazienti, dosi fino a 15 mg/giorno sono sufficienti. La dose massima è di 20 mg/giorno.
- L'uso continuato di ALOPERIDOLO GALENICA SENESE deve essere valutato all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con ALOPERIDOLO GALENICA SENESE soluzione iniettabile deve essere interrotto non appena clinicamente indicato e, se è necessario un ulteriore trattamento, si deve iniziare l'aloperidolo orale con uno schema posologico di conversione 1:1, seguito da un aggiustamento della dose in base alla risposta clinica.

Trattamento acuto del delirio quando i trattamenti non farmacologici hanno fallito

- Da 1 a 10 mg per via intramuscolare.
- 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.

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

- Da 2 a 5 mg per via intramuscolare.

• Può essere ripetuto ogni ora fino ad ottenere un sufficiente controllo dei sintomi o fino ad un massimo di 10 mg/giorno.

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

• Da 1 a 2 mg per via intramuscolare, in induzione o 30 minuti prima della fine dell'anestesia.

Trattamento, in associazione, di nausea e vomito postoperatori quando altri farmaci sono inefficaci o non tollerati

• Da 1 a 2 mg per via intramuscolare

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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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

ALOPERIDOLO GALENICA SENESE soluzione iniettabile è raccomandato solo per uso intramuscolare (vedere paragrafo 4.4). Per le istruzioni sulla manipolazione di ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 di 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 farmaco rispetto ai trattati con placebo. Nel corso di uno studio clinico controllato della durata di 10 settimane con un farmaco tipico il tasso di mortalità è stato di circa il 4,5% nei pazienti trattati con farmaco 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, come gli antipsicotici atipici, il trattamento con antipsicotici convenzionali può aumentare la 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.

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

Effetti cardiovascolari

Con aloperidolo sono stati riportati molto raramente casi di prolungamento dell'intervallo QT e/o aritmie ventricolari, in aggiunta a rari 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. ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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. ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 sintomo precoce di tale sindrome. Il trattamento antipsicotico deve essere sospeso immediatamente e devono essere istituite appropriate terapie 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 del dosaggio o passando ad un altro antipsicotico. Se compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, deve essere considerata la sospensione di tutti gli antipsicotici, incluso ALOPERIDOLO GALENICA SENESE.

Sindromi 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE, 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 anticolinergici possono essere prescritti se necessario, ma non devono essere usati routinariamente come misura preventiva. Se è necessario il trattamento concomitante con farmaci antiparkinson deve essere protratto dopo la sospensione di ALOPERIDOLO GALENICA SENESE, se la loro escrezione è più rapida rispetto a quella di ALOPERIDOLO GALENICA SENESE, allo scopo di evitare lo sviluppo o l'aggravamento dei 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE.

Crisi convulsive/Convulsioni

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

Effetti epatobiliari

Dato che aloperidolo è metabolizzato dal fegato, si raccomanda 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 aloperidolo. La terapia antipsicotica in pazienti con ipertiroidismo deve essere intrapresa solo con grande cautela e deve essere sempre accompagnata da una terapia per raggiungere uno stato eutiroideo.

Gli effetti ormonali degli antipsicotici neurolettici includono iperprolattinemia, che può causare galattorrea, ginecomastia e oligomenorrea (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. ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 casi molto rari di ipoglicemia e di Sindrome di Inappropriata Secrezione di ADH (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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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

ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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

ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Effetti cardiovascolari

ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE 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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE.

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 tricyclici (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 ALOPERIDOLO GALENICA SENESE, 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 HALDOL 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 HALDOL 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 veicoli e sull'uso di macchinari

ALOPERIDOLO GALENICA SENESE altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si può determinare sedazione e ridotta attenzione, soprattutto con le dosi più alte e all'inizio del trattamento; questi effetti possono essere potenziati dall'alcool. Si raccomanda di avvisare i pazienti di non guidare autoveicoli o usare macchinari durante il trattamento, fino a che non sia accertata la loro reattività del 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
Patologie del sistema emolinfopoietico
Disturbi del sistema immunitario
Patologie endocrine
Disturbi della nutrizione e del metabolismo
Disturbi psichiatrici
Patologie del sistema nervoso
Patologie dell'occhio

Patologie cardiache
Patologie vascolari
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Patologie gastrointestinali
Patologie epatobiliari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Patologie renali ed urinarie
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Esami diagnostici

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 farmaci 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni:

Le manifestazioni da sovradosaggio sono una esagerazione degli effetti farmacologici noti e delle reazioni avverse. I sintomi principali sono: intense 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 o l'uso di agenti vasopressori quali dopamina o noradrenalina. Non si deve usare adrenalina dal momento che potrebbe causare ipotensione grave in presenza di aloperidolo. In caso di reazioni extra-piramidali gravi, si raccomanda la somministrazione parenterale di un medicinale antiparkinson.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: psicolettici; antipsicotici; derivati del butirrofenone.

Codice ATC: N05AD01.

Meccanismo d'azione

L'aloiperidolo 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

Aloiperidolo 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 immutato nelle urine. I metaboliti dell'aloferidolo 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'aloferidolo 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 embriotossici.

In uno studio di carcinogenesi dell'aloferidolo, 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

Acido lattico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni dalla data di preparazione.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. Non usare oltre tale data.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro neutro da 1 ml di soluzione iniettabile da 2mg/ml in astuccio da 1 fiala e da 10 fiale.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l., Via Cassia Nord 351 - 53014 Monteroni d'Arbia (Siena) Italia.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 fiala da 1 ml

AIC 029826017

10 fiale da 1 ml

AIC 029826031

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Dicembre 1993/ Dicembre 2003/Dicembre 2008
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco