



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Iloperidone Vanda Pharmaceuticals

Parere negativo per il trattamento della schizofrenia e degli episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare di tipo I negli adulti

Autore: Martina Giacon

Revisore: Michela Campolo

Marzo 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha adottato una raccomandazione di rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Iloperidone Vanda Pharmaceuticals (iloperidone), proposto per il trattamento della schizofrenia e per il trattamento acuto (a breve termine) degli episodi maniacali o misti associati al disturbo bipolare di tipo I negli adulti.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Iloperidone Vanda Pharmaceuticals contiene il principio attivo iloperidone (codice ATC: N05AX14). Il suo meccanismo d'azione non è completamente chiarito; tuttavia, l'efficacia clinica è verosimilmente attribuibile a un antagonismo combinato dei recettori dopaminergici D₂ e serotoninergici 5-HT_{2A}, meccanismo condiviso con numerosi antipsicotici di seconda generazione. Il blocco dei recettori D₂ nelle vie mesolimbiche riduce l'iperattività dopaminergica responsabile dei sintomi positivi della schizofrenia, mentre l'antagonismo dei recettori 5-HT_{2A} modula il rilascio di dopamina in altre vie centrali, contribuendo a ridurre il rischio di effetti extrapiramidali.

Iloperidone presenta, inoltre, affinità moderata per i recettori dopaminergici D₄ e per i sottotipi serotoninergici 5-HT₆ e 5-HT₇. Il principale metabolita attivo, P88, mostra in vitro un profilo di legame recettoriale simile a quello della molecola madre, sebbene generalmente con affinità pari o inferiore. Un ulteriore metabolita, P95, presenta invece affinità prevalentemente per i recettori 5-HT_{2A} e per diversi sottotipi adrenergici (NEα_{1A}, NEα_{1B}, NEα_{1D} e NEα_{2C}). Nel complesso, l'azione antagonista sui sistemi dopaminergico, serotoninergico e adrenergico costituisce il razionale farmacodinamico dell'attività antipsicotica dell'iloperidone.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico grave e cronico caratterizzato da alterazioni dei processi cognitivi, della percezione e dell'affettività. Il quadro clinico comprende sintomi positivi, quali deliri e allucinazioni, sintomi negativi, come apatia e ritiro sociale, e deficit cognitivi che compromettono il funzionamento del paziente. L'esordio avviene generalmente nella prima età adulta e il decorso è spesso caratterizzato da fasi di riacutizzazione alternate a periodi di relativa stabilità. Il trattamento farmacologico si basa principalmente sull'uso di antipsicotici, che rappresentano il cardine della terapia. Tra gli antipsicotici di seconda generazione più utilizzati figurano risperidone, olanzapina, quetiapina, aripirazolo, paliperidone, ziprasidone, lurasidone, cariprazina e brexpiprazolo, mentre clozapina è generalmente riservata ai pazienti con forme resistenti al trattamento. La scelta del farmaco dipende dal profilo sintomatologico, dalla tollerabilità e dalle caratteristiche individuali del paziente.

Il disturbo bipolare di tipo I è caratterizzato, invece, dalla presenza di almeno un episodio maniacale, talvolta associato o alternato a episodi depressivi maggiori. Gli episodi maniacali si manifestano con umore elevato o irritabile, aumento dell'energia, ridotto bisogno di sonno, logorrea, fuga delle idee e impulsività; in alcuni casi possono comparire manifestazioni psicotiche o quadri con caratteristiche miste. Le opzioni terapeutiche includono stabilizzatori dell'umore, come litio e valproato, e diversi antipsicotici atipici, tra cui olanzapina, quetiapina, risperidone, ziprasidone, aripirazolo e asenapina, utilizzabili in monoterapia o in associazione. Entrambe le patologie sono associate a elevata morbilità, compromissione funzionale e aumento del rischio suicidario, richiedendo pertanto un monitoraggio clinico continuativo.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

L'azienda ha presentato i risultati di cinque studi clinici principali, che hanno coinvolto oltre 3.000 pazienti con schizofrenia. Gli studi hanno valutato diversi dosaggi di iloperidone e durate di

trattamento variabili, pari a 4–6 settimane negli studi a breve termine e fino a 52 settimane negli studi di mantenimento per la prevenzione delle ricadute. Il farmaco è stato confrontato con placebo e con altri antipsicotici, tra cui ziprasidone, risperidone e aloperidolo. L'*endpoint* principale era rappresentato dalla variazione dei sintomi psicopatologici, valutata mediante scale standardizzate per la schizofrenia, mentre negli studi di mantenimento è stato analizzato il tempo alla prima ricaduta.

Per il disturbo bipolare di tipo I è stato, inoltre, condotto uno studio su 417 pazienti con episodi maniacali o misti, nel quale iloperidone è stato confrontato con placebo per quattro settimane. L'*endpoint* principale era rappresentato dalla variazione dei sintomi valutata mediante una scala standardizzata per il disturbo bipolare.

Dopo la valutazione dei dati, l'EMA ha ritenuto che le evidenze disponibili non dimostrassero in modo sufficientemente convincente la sicurezza e l'efficacia del medicinale. In particolare, il trattamento è risultato associato a un marcato prolungamento dell'intervallo QT, un'alterazione dell'attività elettrica cardiaca potenzialmente associata a gravi aritmie, rischio ritenuto non compensato dai benefici osservati. Nei pazienti con schizofrenia, l'efficacia osservata negli studi a breve termine non è stata considerata statisticamente robusta dopo ulteriori analisi. Inoltre, l'effetto terapeutico tende a manifestarsi dopo circa 1,5–3 settimane, probabilmente a causa della necessità di una titolazione graduale della dose, aspetto ritenuto problematico in una patologia che richiede un rapido controllo dei sintomi. Analogamente, nei pazienti con episodi maniacali acuti o misti associati al disturbo bipolare di tipo I, il beneficio osservato nello studio a breve termine non è stato ritenuto sufficiente a compensare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT. La valutazione è stata oltretutto limitata dalla mancanza di dati comparativi oltre le quattro settimane di trattamento.

Alla luce di queste considerazioni, il CHMP ha concluso che i benefici di Iloperidone Vanda Pharmaceuticals non superano i rischi associati al trattamento, raccomandando pertanto il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il 10 marzo 2026 l'Azienda ha richiesto ad EMA la rivalutazione del parere.

Bibliografia

- [Iloperidone Vanda Pharmaceuticals iloperidone](#)
- Torres R, et al. Efficacy and Safety of Iloperidone in Bipolar Mania: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2024 Jan 15;85(1):23m14966. doi: 10.4088/JCP.23m14966.
- [Vanda Pharmaceuticals Inc Fanapt - iloperidone tablets, for oral use. 2009](#). Initial U.S. Approval.
- Abdelmoteleb S, et al. Schizophrenia management: Systematic review of current medications and Phase-3 agents (2008-2024). *Neurosci Appl*. 2025 Feb 6;4:105507. doi: 10.1016/j.nsa.2025.105507.