

EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

Volume 4, Numero 3, Settembre-Dicembre 1995

Il mittente chiede la restituzione dei fascicoli non consegnati impegnandosi a pagare le tasse dovute.
Quadrimestrale: Spec. Abb. Post. Roma-50% ISSN 1121-189X



EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

Direttore

Michele Tansella

Comitato Direttivo

A. Balestrieri (Verona)	G. Ferrari (Bologna)	P. Morosini (Roma)
C. Bellantuono (Verona)	L. Frighi (Roma)	V. Pastore (Livorno)
G. Berti-Ceroni (Bologna)	T. Losavio (Roma)	M. Ruggeri (Verona)
P. Crepet (Roma)	M. Maj (Napoli)	B. Saraceno (Milano)
G. de Girolamo (Bologna)	A. Marinoni (Pavia)	A. Spagnoli (Milano)
D. De Martis (Pavia)	P. Martini (Arezzo)	E. Torre (Pavia)
C. Faravelli (Firenze)	R. Micciolo (Trento)	Ch. Zimmermann (Verona)

Comitato Internazionale di Consulenza

B. Cooper (London)	E.S. Paykel (Cambridge)
B. P. Dohrenwend (New York)	D.A. Regier (Rockville)
R. Giel (Groningen)	L. N. Robins (St. Louis)
D. Goldberg (London)	N. Sartorius (Geneva)
A. S. Henderson (Canberra)	M. Shepherd (London)
A. Jablensky (Perth)	G. Thornicroft (London)
J. Leff (London)	J. L. Vazquez-Barquero (Santander)
A. Lesage (Montreal)	M. M. Weissman (New York)
P. Munk-Jørgensen (Aarhus)	G. Wilkinson (Liverpool)

Redattore-Capo e Responsabile dei rapporti con l'Editore

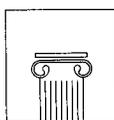
R. Fianco (Verona)

Gruppo di produzione editoriale

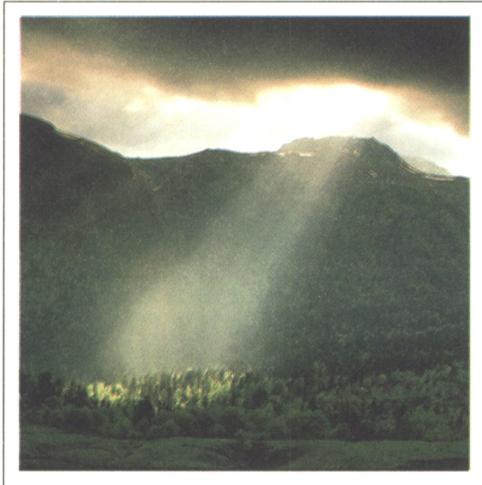
Direttore responsabile: Francesco De Fiore; Produzione: Roberto Bonini
Pubblicità: Luciano De Fiore, Barbara Vella; Abbonamenti: Roberto Ciapponi
Fotocomposizione e stampa: Grafica 2000, Città di Castello (Perugia)

Questa rivista è recensita in:

Faxon Finder
Faxon XPRESS
Lettera (Ist. Mario Negri)
Mental Health Abstracts
Sociological Abstracts



Il Pensiero Scientifico Editore



TAVOR®

(Lorazepam)

Tavor 1,0

20 compresse da 1,0 mg

Tavor 2,5

20 compresse da 2,5 mg

Tavor gocce

Flacone da 10 ml - 20 mg; 20 gocce = 1 mg

Tavor 1,0 EXPIDET

20 discoidi da 1,0 mg

Tavor 2,5 EXPIDET

20 discoidi da 2,5 mg

che si dissolvono
rapidamente
a contatto
con la saliva



EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

Volume 4, Numero 3, Settembre-Dicembre 1995

SOMMARIO

Michael Shepherd (1923-1995). In memoriam, M. Tansella	Pag.	165
Editoriali		
The experimental method and the problem of psychiatry as a science, <i>M. Shepherd</i>	»	167
Disturbi psichici nella medicina di base e psichiatria territoriale, <i>G. Berti Ceroni e C. Neri</i> .	»	170
Categories and dimensions in psychiatric diagnosis, <i>J. Wing</i>	»	175
L'epidemiologia clinica in psichiatria: spunti per un dibattito, <i>A. Marinoni e E. Torre</i>	»	178
Articoli		
<i>G. Thornicroft</i> , Targeting mental health services to severe mental illness	»	181
<i>A. Biggeri, L. Bilanci, L. Caselli, S. Lucarelli, C. Niccolai, S. Paterniti, F. Sirianni, M. Ferrara</i> , Assistenza psichiatrica a Firenze. Indagine «ad hoc» sulla prevalenza dei casi in trattamento nei servizi psichiatrici pubblici (1991)	»	187
<i>M. Percudani, G. Fattore, L. Strada, A. Contini</i> , La valutazione dei costi diretti ed indiretti della depressione maggiore: applicazione di una metodologia di indagine in un servizio psichiatrico pubblico	»	198
<i>G. Carrà, M. Clerici, C. L. Cazzullo</i> , Schizofrenia e intervento psicosociale sulle famiglie. Indagine sulle caratteristiche dell'utenza e follow-up ad un anno	»	212
Referee degli articoli inviati per la pubblicazione a <i>Epidemiologia e Psichiatria Sociale</i> (1992-1995)	»	227
Indice generale del volume 4 (1995)	»	228

MIGLIORARE LA PRATICA CLINICA.

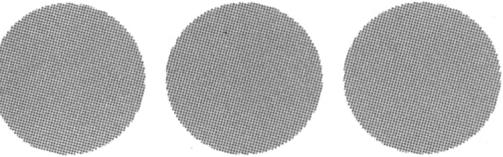
Come produrre ed implementare linee-guida

di Roberto Grilli, Alessandro Liberati e Angelo Penna

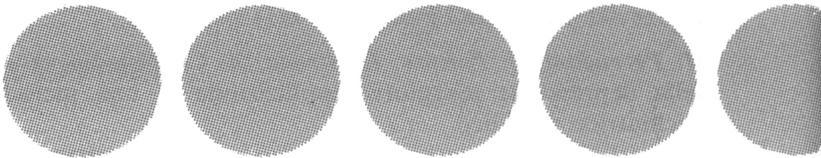
(Unità di Valutazione degli Interventi Sanitari, Laboratorio di Epidemiologia Clinica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano)

Un volume di circa 128 pagine. Lire 25.000

Prezzo riservato ai nostri lettori Lire 22.000



È uno strumento pratico per i gruppi di lavoro, le équipes di medici specialisti e le istituzioni (società scientifiche, ad esempio) impegnate nella produzione di linee-guida alla gestione di problemi clinici di riconosciuta rilevanza. Per esaudire la richiesta di una traccia per la stesura di raccomandazioni cliniche efficaci, il manuale offre descrizioni il più possibile dettagliate delle metodologie da seguire nella produzione di linee-guida, insegnando per prima cosa al lettore a valutare con accuratezza e proprietà le linee-guida già pubblicate, scoprendone l'utilità, i pregi come anche le eventuali distorsioni ed omissioni



- **un contributo alla diffusione della consapevolezza della necessità di un impegno della medicina organizzata italiana alla produzione di proprie linee-guida per alcuni problemi clinici di riconosciuta rilevanza**
- **un documento tecnico di riferimento per coloro che intendono impegnarsi in prima persona nella produzione di raccomandazioni di comportamento clinico**
- **uno strumento pratico, unico nel suo genere in Italia, arricchito da un'ampia documentazione bibliografica**

EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

Volume 4, Numero 3, Settembre-Dicembre 1995

CONTENTS

Michael Shepherd (1923-1995). In memoriam, M. Tansella	Page 165
Editorials	
The experimental method and the problem of psychiatry as a science, <i>M. Shepherd</i>	» 167
Psychiatric disorders in primary care and community-based mental health services, <i>G. Berti Ceroni and C. Neri</i>	» 170
Categories and dimensions in psychiatric diagnosis, <i>J. Wing</i>	» 175
Clinical epidemiology in psychiatry: hints for a debate, <i>A. Marinoni and E. Torre</i>	» 178
Articles	
<i>G. Thornicroft</i> , Targeting mental health services to severe mental illness	» 181
<i>A. Biggeri, L. Bilanci, L. Caselli, S. Lucarelli, C. Niccolai, S. Paterniti, F. Sirianni, M. Ferrara</i> , Psychiatric health care in Florence, Italy. A case prevalence study (1991)	» 187
<i>M. Percudani, G. Fattore, L. Strada, A. Contini</i> , Direct and indirect costs of major depression: implementing a study methodology in a public psychiatric service	» 198
<i>G. Carrà, M. Clerici, C.L. Cazzullo</i> , Schizophrenia and psychosocial family intervention. A study on users' characteristics and one-year follow-up	» 212
Referee of the articles submitted for publication to <i>Epidemiologia e Psichiatria Sociale</i> (1992-1995)	» 227
General index of volume 4 (1995)	» 228

SCRIVERE E PUBBLICARE IN PSICHIATRIA.

Guida pratica

Presentazione di Paolo Pancheri.

Un libro di 144 pagine, a due colori.
Lire 26.000

Indice

Presentazione

Avvertenze

1. Lo scenario e gli attori

Due o tre cose che occorre premettere
Narrazione e psichiatria: il guaritore ferito
I numeri
Publish or perish
Etica e letteratura scientifica. I Pinocchio della psichiatria
I diritti del lettore
I diritti dell'autore
I doveri dell'editore
Aspetti particolari dello scrivere in psichiatria
Leggere di più per scrivere meglio
Scrivere: perché e come
Bibliografia

2. Produrre un testo

Pensare e organizzare: l'indice
Scrivere chiaro e tondo: lo stile
Sapere confrontarsi
Saper scegliere le parole
Essere precisi
Saper collegare
Il sale della pagina: l'interpunzione
La stesura
Comunicare in inglese
Revisione e preparazione del dattiloscritto
La stampata da computer
Le soglie del testo
Il titolo
Il riassunto
Le parole chiave
I titoli correnti
Le note
La bibliografia
Gli indici
Bibliografia

3. Le figure

I grafici
Attenti alle proporzioni!
L'illustrazione al computer
Bibliografia

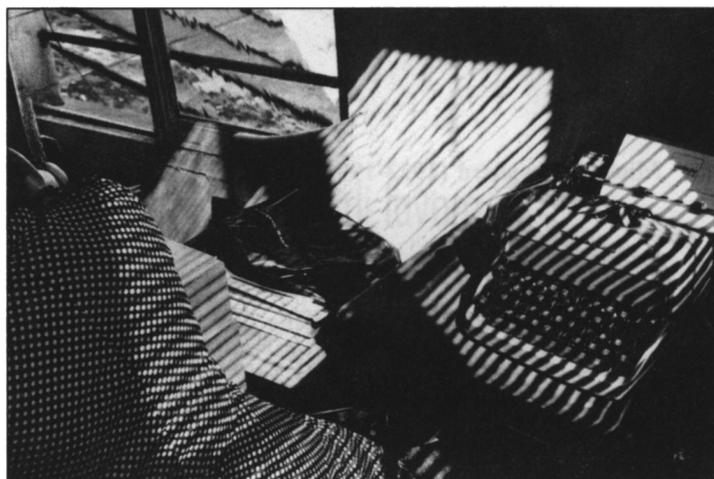
4. Le forme della comunicazione

Il libro
Diversi libri per diversi lettori
La rivista
L'articolo originale
La rassegna
L'editoriale
La Consensus Conference
La recensione

NOVITÀ

Il Pensiero Scientifico Editore

Via Bradano, 3/c - 00199 Roma
Tel. (06) 86207158/59/68/69
Fax (06) 86207160



La comunicazione congressuale
Il poster
La tesi
Scrivere per la Internet
Bibliografia

5. La partecipazione dell'autore al processo produttivo

Rivedere il testo e proporlo per la pubblicazione
Il contratto
Le bozze di stampa
Metodologia della correzione
Gli estratti
La quarta di copertina e le bandelle
Bibliografia

6. Glossario

Bibliografia ragionata

Appendice

Archives of General Psychiatry. Instructions for Authors
The American Journal of Psychiatry. Information for Authors

Il Pensiero Scientifico Editore
Libri e riviste. Nostri contemporanei

Novità

Clopixol[®]

ZUCLOPENTIXOLO
DECANOATO



depot

**IL PRIMO NEUROLETTICO depot
della classe dei TIOXANTENI
disponibile in Italia**

Lundbeck

Depositato presso il Ministero della Sanità in data 16/09/1995

Novità

Clopixol[®]

depot



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ

CLOPIXOL[®] DEPOT

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 1 ml contiene:

Principio attivo:

Zuclopentixolo decanoato mg 200

3. FORMA FARMACEUTICA

Fiale iniettabili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sindromi dissociative acute e croniche nonché altre sindromi paranoide ed allucinatorie, specie quando il quadro clinico è caratterizzato da ansietà ed inquietudine, ipereccitabilità psicomotoria e reazioni affettive.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero, effettuato sotto il controllo del medico specialista. Clopixol[®] Depot va somministrato per iniezione intragluteale profonda, in genere in dose da 200 a 400 mg (da 1 ml a 2 ml), ad intervalli compresi tra 2 e 4 settimane, in funzione dell'effetto terapeutico. In alcuni pazienti sono necessarie dosi più elevate od iniezioni ad intervalli più brevi. Di solito si inizia il trattamento con iniezione di 100 mg i.m.; dopo una settimana od alla ricomparsa dei sintomi, si somministra una seconda dose di 100 e 200 mg o superiore (al più tardi dopo 4 settimane).

Per la terapia di mantenimento, si somministrano per via i.m., dosi comprese tra 100 e 600 mg (di solito sono sufficienti 200 mg), ad intervalli compresi fra 2 e 4 settimane. Le iniezioni di più di 2 ml vanno fatte in sedi diverse. Come con una qualsiasi altra soluzione oleosa iniettabile è importante assicurarsi, previa aspirazione prima dell'iniezione, di non aver inserito inavvertitamente l'ago in un vaso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto. Intossicazioni acute da alcool, barbiturici ed oppiacei. Come altri farmaci antipsicotici Clopixol[®] Depot non va somministrato in corso di gravidanza, nelle coronaropatie, nelle cerebrovasculopatie, nello scompenso cardiaco congestizio, nonché in pazienti affetti da parkinsonismo o da gravi nefro e/o epatopatie.

4.4 Speciali precauzioni per l'uso

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore ed al coma. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere

immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato. Clopixol[®] Depot va somministrato con prudenza a pazienti affetti da patologia cardiovascolare in quanto un eventuale decremento pressorio e/o tachicardia potrebbero eventualmente peggiorare il loro stato. Il farmaco va somministrato con cautela anche in caso di nefropatie in soggetti con anamnesi positiva per episodi convulsivi.

Clopixol[®] Depot potenzia l'effetto dell'alcool. L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

4.5 Interazioni medicamentose

Gli effetti extrapiramidali del prodotto possono essere aggravati dalla piperazina e potenziati dagli IMAO. Il prodotto stesso può potenziare i farmaci ad azione depressiva sul S.N.C.: alcool, del quale è consigliabile non fare uso durante i trattamenti, ansiolitici, sedativi-ipnotici, antistaminici, anestetici generali, analgesici, stupefacenti. Analogamente può essere potenziata l'azione dei farmaci anticolinergici (p.e. spasmolitici atropinici). Viceversa la risposta all'insulina e agli ipoglicemizzanti orali può essere diminuita così come quella del levodopa e degli amfetaminici. A causa della sua azione ipotensiva e cardiodepressiva può risultare esaltata l'attività dei betabloccanti e del metildopa; altrettanto, con diversi meccanismi, può avvenire con il glutammato di litio e con gli anticoagulanti orali.

4.6 Uso in caso di gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto è controindicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Il prodotto, per la sua azione depressiva sul S.N.C., può ridurre la capacità di guidare veicoli di qualsiasi tipo o di attendere ad operazioni delicate richiedenti integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono i sintomi extrapiramidali, che sembrano comparire soprattutto dopo le prime iniezioni e che per lo più, in seguito, regrediscono. Tali sintomi possono comunque essere dominati con farmaci antiparkinsoniani.

All'inizio del trattamento si può osservare sonnolenza e, in alcuni pazienti, un aumento ponderale. L'ipotensione ortostatica è molto raramente osservata in seguito a terapia con Clopixol[®] Depot. Si consiglierà comunque ai pazienti sotto trattamento di alzarsi lentamente dal letto. Come altri psicofarmaci, Clopixol[®] Depot può provocare un aumento della fosfa-

tasi alcalina e della transaminasi glutammico piruvica, che in generale si normalizzano continuando il trattamento. Non si è osservato alcun effetto sul sistema emopoietico. Si possono in rari casi osservare astenia, edema, tremore degli arti, stipsi. Sono state riportate occasionali reazioni locali nella sede dell'iniezione quali eritema, tumefazione o formazione di noduli fibrosi. Anche se non sono stati segnalati in pazienti trattati con il prodotto, teoricamente è possibile, a somiglianza di quanto può accadere con altri neurolettici, che insorgano effetti collaterali quali discinesia tardiva persistente, galattorrea ed amenorrea.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio sono: sonnolenza, coma, sintomi extrapiramidali, convulsioni, shock, iper o ipotermia.

Il trattamento è di tipo sintomatico.

Si devono istituire adeguate misure di supporto per il sistema respiratorio e cardiovascolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

Il clopenthixolo, appartenente al gruppo dei tioxanteni, è dotato di potente azione neurolettica e sedativa.

Dal punto di vista farmacologico possiede una spiccata azione antagonizzante l'amfetamina, un debolissimo effetto anticolinergico ed un effetto antiadrenergico ed antiserotoninergico di media entità.

La tossicità acuta è molto esigua e lo scarto fra dose letale e dose attiva è considerevole.

Dal punto di vista clinico, oltre ad essere dotato di potente azione antipsicotica, il clopenthixolo possiede un notevole effetto sedativo specifico ed aspecifico; questo ultimo scompare dopo qualche settimana di trattamento.

La durata d'azione del clopenthixolo è relativamente breve. L'esterificazione di cis-(z)-clopenthixolo (o zuclopenthixolo) con acido decanoico dà luogo ad una sostanza altamente lipofila: il decanoato di cis-(z)-clopenthixolo o zuclopenthixolo decanoato (Clopixol® Depot). Per questa sua elevata lipofilia, zuclopenthixolo decanoato in soluzione oleosa, dopo iniezione intramuscolare, viene liberato molto lentamente nella fase acquosa circostante; viene poi idrolizzato a zuclopenthixolo e ad acido decanoico. Ne consegue una durata d'azione prolungata ottenuta pertanto grazie ad una riduzione considerevole della velocità con cui il princi-

pio attivo passa nel liquido interstiziale e successivamente in circolo.

Esperimenti farmacologici e farmacocinetici nell'animale hanno dimostrato un'azione di durata compresa tra 10 giorni e 3 settimane dopo la somministrazione per via muscolare. L'effetto catalettico è alquanto debole e di durata nettamente inferiore: ciò indica che gli effetti collaterali extrapiramidali dovuti all'iniezione del farmaco retard sono di lieve entità e passeggeri. Le sperimentazioni cliniche eseguite confermano questi fatti: Clopixol® Depot è stato utilizzato con successo, per via intramuscolare, ad intervalli compresi tra 2 e 4 settimane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Veicolante: Viscoleo® (olio vegetale C₈-C₁₀) q.b. a ml 1.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Durata di stabilità a confezionamento integro

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

6.5 Natura del contenitore, confezioni e relativi prezzi

Fiale di vetro da 1 ml

-scatola da 1 fiala: Lit. 8.600

-scatola da 2 fiale: Lit. 15.200

7. RAGIONE SOCIALE E DOMICILIO DEL FABBRICANTE

Lundbeck Italia S.p.A.

Via S.Andrea, 19 - Milano

Officine di produzione:

-Pierrel S.p.A. - Capua (CE)

-H. Lundbeck A/S Copenhagen Valby - Danimarca

8. NUMERO DI REGISTRAZIONE E DATA DI PRIMA COMMERCIALIZZAZIONE

1 fiala 200 mg cod. n. 026890158 Novembre 1995

2 fiale 200 mg cod. n. 026890160

9. TABELLA DI APPARTENENZA secondo Legge n. 685, 22/12/1975

Non soggetto alla Legge 685.

10. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica non ripetibile.

The logo for Lundbeck, featuring the brand name in a stylized, handwritten-style font with a horizontal line underneath.

Via fatebenefratelli, 19

20121 Milano

Tel. (02) 6555367 - Fax (02) 6555747



**DAL PENSIERO SCIENTIFICO EDITORE
NOVITA' IN LIBRERIA**

**PARKES STEVENSON-HINDE MARRIS
L'ATTACCAMENTO
NEL CICLO DELLA VITA**

Un libro di 360 pagine. Lire 45.000

Molti dei disturbi psichiatrici comuni e dei problemi sociali che si presentano nella vita adulta sembrano avere le loro radici nelle relazioni che si stabiliscono fin dalla nascita tra il bambino e la madre. I contributi di eminenti studiosi americani ed europei qui raccolti, e che originano dal pionieristico lavoro di John Bowlby, analizzano quelle relazioni e il ruolo che i diversi modelli di attaccamento giocano nel causare quei problemi. Il volume presenta, in uno stile piano ed accessibile, un quadro coerente dei più recenti risultati nel campo.



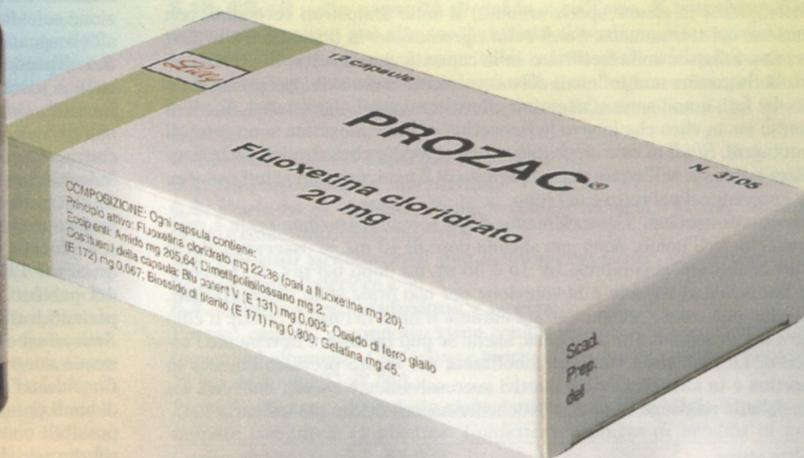
"Un arricchimento eccezionale ed estremamente utile alla letteratura sull'attaccamento".
Peter Fonagy, Times Higher Education Supplement

"Si tratta, come è evidente, di temi di grande interesse non solo per il campo psicologico, ma anche per quello clinico e credo che il libro potrà rappresentare un contributo importante per trovare delle risposte e per sollevare nuovi interrogativi".
Dalla presentazione di Massimo Ammaniti,

Cattedra di Psicopatologia Generale e dell'Età Evolutiva, Università "La Sapienza" - Roma

"Un libro che rappresenta, ed al tempo stesso aggiorna, lo stato della teoria dell'attaccamento e delle applicazioni che ne sono derivate".
Dall'introduzione di Francesca Ortu,
Dipartimento di Psicologia, Università "La Sapienza" - Roma

Depositato presso il Min. Sanità in data 4.3.1995



PROZAC®

fluoxetina cloridrato



Scheda tecnica PROZAC

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

PROZAC[®] capsule 20 mg.
PROZAC[®] soluzione 20 mg/5 ml.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule: Ogni capsula contiene: *Principio attivo:* fluoxetina cloridrato mg 22,36 pari a fluoxetina mg 20,00. *Eccipienti:* Amido fluido mg 205,64. Dimetilpolisilossano mg 2,00. *Costituenti della capsula:* Patent blu V E-131 mg 0,003. Ossido di ferro giallo E-172 mg 0,067. Biossido di titanio E-171 mg 0,800. Gelatina mg 45,000.

Soluzione: 5 ml di soluzione contengono: *Principio attivo:* fluoxetina cloridrato mg 22,36 (pari a fluoxetina) mg 20,00. *Eccipienti:* Acido benzoico mg 2,5 mg. Saccarosio mg 3.000. Glicerina mg 1.000. Aroma di menta mg 10,50. Acqua depurata q.b. a ml 5.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule e soluzione per somministrazione orale.

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA

4.1. Farmacologia. La fluoxetina è una (\pm)-N-metil-3-fenil-3-[(α,α,α -trifluoro-p-tolil)-ossil]-propilamina cloridrato a struttura non triciclica la cui azione antidepressiva è presumibilmente legata alla inibizione dell'uptake della serotonina nei neuroni centrali. In studi sulle piastrine umane, è stato dimostrato che la fluoxetina blocca l'uptake della serotonina nelle piastrine. Gli studi su animali ugualmente suggeriscono che la fluoxetina esplica un'azione inibitoria sull'uptake della serotonina molto più potente di quella esercitata sull'uptake delle altre monoamine. È stato ipotizzato che un'azione antagonista sui recettori muscarinici, istaminici e α_1 -adrenergici sia responsabile dei vari effetti anticolinergici e cardiovascolari degli antidepressivi triciclici classici. La fluoxetina si lega molto meno dei farmaci triciclici a questi e altri recettori di membrana.

4.2. Tossicologia. Nelle prove di tossicità per somministrazione singola e ripetuta, sub-acuta e cronica, in diverse specie animali inclusi i primati, sia la fluoxetina che il suo metabolita attivo norfluoxetina hanno dimostrato un elevato grado di tollerabilità. Le DL₅₀ (mg/kg) per somministrazione acuta sono state:

		via orale	via endovenosa
Fluoxetina	topo	248,3 ± 13,7	44,8 ± 1,5
	ratto	468,6 ± 33,1	34,8 ± 1,3
	gatto	>50	—
	cane	>100	—
Norfluoxetina	topo	360	42
	ratto	—	37

Le dosi acute che causano fenomeni tossici sono diverse volte più elevate rispetto alle dosi terapeutiche nell'uomo (0,3-1,0 mg/kg/die). Gli eventuali effetti tossici riscontrati nelle prove di tossicità cronica (anoressia, perdita di peso, fosfolipidiosi in alcune specie animali) si sono dimostrati reversibili con l'interruzione del trattamento. *Studi sulla riproduzione:* la fluoxetina, alle dosi saggiate, non influisce sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva. *Studi di teratogenesi:* la fluoxetina non influisce sfavorevolmente sullo sviluppo prenatale o sul peso dei feti, e non sono stati notati effetti teratogeni significativi. *Studi di mutagenesi:* sia in vitro che in vivo la fluoxetina e la norfluoxetina sono prive di effetti mutageni. *Studi di cancerogenesi:* con dosi medie circa dieci volte la dose giornaliera proposta nell'uomo per un periodo di 2 anni, non sono stati osservati effetti cancerogeni nel ratto e nel topo.

4.3. Farmacocinetica. L'assorbimento dopo somministrazione orale è rapido e completo. Nell'uomo, dopo una singola dose di 40 mg, si osservano picchi plasmatici di fluoxetina compresi fra 15 e 55 ng/ml dopo 6-8 ore. Le preparazioni di fluoxetina in capsule e in soluzione per uso orale sono bioequivalenti. La fluoxetina può essere somministrata durante o fuori dei pasti, poiché il cibo non altera la biodisponibilità sistemica, anche se può rallentare lievemente l'assorbimento. La fluoxetina viene metabolizzata nel fegato prevalentemente in norfluoxetina e in altri metaboliti inattivi successivamente escreti dal rene. La seguente tabella riassume le caratteristiche farmacocinetiche più salienti.

Metabolita attivo	norfluoxetina	
Legame con le sieroproteine	94,5%	
Picco dei livelli sierici (dopo singola dose)	6-8 ore	
Emivita plasmatica	— fluoxetina	2-3 giorni
	— norfluoxetina	7-9 giorni
Concentrazione plasmatica di equilibrio	2-4 settimane	
Volume di distribuzione	20-45 L/kg	
Clearance plasmatica	— fluoxetina	20 L/ora
	— norfluoxetina	9 L/ora

5. INFORMAZIONI CLINICHE

5.1. Indicazioni terapeutiche. Prozac[®] è indicato nel trattamento della depressione, del disturbo ossessivo compulsivo e della bulimia nervosa.

5.2. Controindicazioni. Ipersensibilità individuale già nota verso il prodotto.

Inibitori delle Monoamino Ossidasi - In pazienti che assumevano fluoxetina in associazione a un Inibitore delle Monoamino Ossidasi (IMAO) e in pazienti che avevano sospeso da poco la fluoxetina e iniziato ad assumere un IMAO, è stata riportata la comparsa di reazioni gravi talvolta letali che includevano ipertermia, rigidità, miocloni, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, e modificazioni dello stato mentale che includevano agitazione estrema fino al delirio e al coma. In alcuni casi si sono manifestati sintomi simili alla Sindrome maligna da neurolettici. Pertanto la fluoxetina non può essere assunta contemporaneamente agli Inibitori delle MAO che eventualmente dovrebbero essere sospesi almeno due settimane prima di iniziare la terapia con fluoxetina. A causa della lunga emivita della fluoxetina e del suo metabolita attivo, almeno 5 settimane debbono intercorrere tra la sospensione della fluoxetina e l'inizio della terapia con l'IMAO.

5.3. Effetti indesiderati. Con l'impiego del farmaco sono state osservate reazioni avverse che, in prove cliniche precedenti alla commercializzazione, hanno determinato, su circa 4000 pazienti trattati, l'interruzione della terapia nel 15% dei casi. Gli effetti collaterali osservati con una frequenza maggiore dell'1% e verosimilmente causati dal farmaco sono stati: *Sistema digerente* - Nausea, anoressia, diarrea, secchezza delle fauci, dispepsia. *Sistema nervoso centrale* - Tremore, insonnia, nervosismo, affaticamento, sonnolenza, ansia, cefalea, vertigini. *Cute e annessi* - Sudorazione eccessiva. Nel corso di prove cliniche, sono stati osservati più raramente altri eventi avversi per i quali non è stata stabilita una relazione causale certa con il farmaco. *Sistema nervoso centrale* - Stato confusionale, convulsioni, atassia, reazioni extrapiramidali, neuropatie, allucinazioni, deliri, attivazione maniacale. *Sistema cardiovascolare* - Angina pectoris, aritmie, blocco atrio-ventricolare di 1° grado, ipotensione, ipertensione. *Sistema digerente* - Alterazioni delle prove di funzionalità epatica, ittero, ulcera gastrica. *Sistema emolinfatico* - Anemia, leucopenia, trombocitopenia, porpora. *Metabolici e nutrizionali* - Perdita di peso, ipoglicemia, iponatremia, ipokaliemia. *Sistema endocrino* - Iperprolattinemia, galattorrea, turbe mestruali, variazioni della libido. *Apparato urogenitale* - Proteinuria, ematuria, disturbi della minzione. *Rash e altri eventi di natura allergica* - Vedere "avvertenze".

RAPPORTI SUCCESSIVI ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

Dopo la commercializzazione sono stati fatti rapporti spontanei di altri eventi avversi temporalmente associati al trattamento con Prozac[®] che, tuttavia, potrebbero non essere in relazione causale con il farmaco. Questi eventi hanno incluso: anemia aplastica, accidenti vascolari cerebrali, confusione, discinesie (inclusenti, per esempio, un caso di sindrome bucco-linguo-facciale con protrusioni involontarie della lingua, riferito in una donna di 77 anni dopo cinque settimane di terapia e andato incontro a guarigione pochi mesi dopo la sospensione del farmaco), ecchimosi, polmonite eosinofila, emorragia gastrointestinale, iperprolattinemia, anemia emolitica su base immunologica, disturbi della motilità in pazienti a rischio per l'assunzione di farmaci che possono di per sé causare questi eventi e peggioramento dei disturbi della motilità preesistenti, eventi simili alla Sindrome Maligna da Neurolettici, pancreatite, pancitopenia, ideazione suicidaria, porpora trombocitopenica, sanguinamento vaginale successivo alla sospensione del farmaco e comportamenti violenti.

5.4. Speciali precauzioni per l'uso. *Ansia e insonnia* - Ansia, tensione nervosa e insonnia sono state riferite dal 10 al 15% dei pazienti trattati con Prozac[®]. Questi sintomi hanno determinato la sospensione del trattamento nell'8% dei pazienti. *Alterazioni dell'appetito e del peso* - Perdita di peso significativa, specialmente in pazienti depressi sotto peso, può essere un risultato indesiderato del trattamento con Prozac[®]. In prove cliniche controllate, circa il 9% dei pazienti trattati con Prozac[®] ha sperimentato anoressia. Questa incidenza è approssimativamente 6 volte superiore a quella vista nei controlli trattati con placebo. Una perdita ponderale maggiore del 5% del peso corporeo si è avuta nel 13% dei pazienti trattati con Prozac[®], verso il 4% del placebo, e il 3% dei pazienti trattati con antidepressivi triciclici. Tuttavia, solo raramente i pazienti trattati con Prozac[®] hanno sospeso la terapia per calo ponderale.

Attivazione maniacale/ipomaniacale - Durante prove pre-marketing, ipomania o mania sono state osservate in circa l'1% dei pazienti trattati con fluoxetina. *Convulsioni* - Dodici pazienti, tra più di 6000 valutati in tutto il mondo in corso di studi pre-marketing, hanno sperimentato convulsioni (o eventi descritti come possibili convulsioni). Una frequenza di 0,2% appare tuttavia simile a quella riferita per altri antidepressivi commercializzati. Prozac[®] dovrebbe essere somministrato con cautela in pazienti con una anamnesi di convulsioni. *Suicidio* - La possibilità di un tentativo di suicidio è inerente alla depressione e può persistere fino a che non si verifichi una remissione significativa di questa malattia. Uno stretto controllo dei pazienti ad alto rischio, dovrebbe accompagnare la terapia farmacologica iniziale. Prozac[®] dovrebbe essere prescritto in quantità minime necessarie, per ridurre il rischio di sovradosaggio. *La lunga emivita di fluoxetina e dei suoi metaboliti* - A causa della lunga emivita del farmaco base (due-tre giorni) e del suo maggiore metabolita attivo (7-9 giorni), modificazioni posologiche non si rifletteranno nella concentrazione plasmatica per diverse settimane, e ciò ha delle implicazioni sia nel titolare la dose finale sia nella sospensione del trattamento. *Iponatremia* - Sono stati riferiti alcuni casi di iponatremia con valori sierici del sodio talvolta inferiori a

110 mmol/L. L'iponatremia è regredita sospendendo la somministrazione di Prozac®. Benché complessivamente questi casi siano apparsi attribuibili ad eziologie diverse, alcuni erano inquadrabili nell'ambito di una sindrome da inappropriata increzione di ormone antidiuretico. La maggior parte dei casi ha riguardato pazienti anziani e pazienti che assumevano diuretici o che erano in condizioni di ipovolemia per altre cause. Pertanto usare con cautela in associazione con diuretici. *Uso pediatrico* - La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate e pertanto se ne sconsiglia l'impiego. *Uso geriatrico* - Prozac® non è stato impiegato in modo sistematico nell'anziano, comunque diverse centinaia di pazienti anziani hanno partecipato in studi sull'efficacia di Prozac® e non è stato osservato alcun fenomeno avverso legato all'età. Questi dati, peraltro, sono insufficienti ad escludere possibili differenze legate all'età nell'uso cronico, particolarmente in quei pazienti anziani con malattie sistemiche concomitanti o che assumono altri farmaci. *Funzione piastrinica* - Ci sono stati rapporti sporadici di alterata funzione piastrinica in pazienti che assumono fluoxetina. Anche se ci sono stati rapporti di sanguinamento in alcuni pazienti in trattamento con fluoxetina, rimane incerto il ruolo causale della fluoxetina.

5.5. Uso in gravidanza e durante l'allattamento. Effetti teratogeni - Studi sulla riproduzione sono stati compiuti in ratti e conigli a dosi rispettivamente 9 e 11 volte superiori la dose umana massima giornaliera (80 mg) e non hanno evidenziato alcun effetto dannoso al feto dovuto a Prozac®. Non ci sono tuttavia studi adeguati e controllati nella donna in gravidanza. Poiché gli studi di riproduzione animale non sempre sono predittivi della risposta umana, questo farmaco dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza solo in caso di vera necessità e sotto il diretto controllo del medico. *Allattamento al seno* - Poiché molti farmaci sono escreti nel latte materno, si usi particolare cautela nel somministrare la fluoxetina in donne in allattamento. In un campione di latte materno è stata reperita una concentrazione di fluoxetina più norfluoxetina di 70,4 ng/ml. La concentrazione nel plasma di queste donne era 295,0 ng/ml. Non è stato osservato alcun effetto avverso nell'infante.

5.6. Interazioni medicamentose ed altre. Come con tutti i farmaci, sono possibili interazioni farmacologiche, per una varietà di meccanismi di azione (es: inibizione o potenziamento sulla farmacodinamica e farmacocinetica di alcuni farmaci). *Inibitori delle Mono Ammino Ossidasi (MAO)* - Vedi "Controindicazioni". *Triptofano* - Cinque pazienti che assumevano Prozac® in associazione con triptofano hanno sperimentato reazioni avverse incluse agitazione, irrequietezza o disturbi gastrointestinali. *Uso concomitante dei sali di litio* - Sono stati riferiti casi sia di aumento che di diminuzione di litemia in terapia di associazione con fluoxetina. Sono pure stati riferiti casi di tossicità da litio. La litemia dovrebbe essere controllata attentamente quando questi farmaci sono associati. *Altri antidepressivi* - È stato osservato un aumento (anche più del doppio) dei livelli plasmatici (precedentemente stabili) degli antidepressivi dopo la somministrazione della fluoxetina in associazione. *Clearance del diazepam* - L'emivita del diazepam somministrato in associazione può essere più lunga in alcuni pazienti. *Effetti potenziali della contemporanea somministrazione di farmaci a elevato legame proteico* - Poiché fluoxetina è fortemente legata alle proteine plasmatiche, la somministrazione a pazienti che prendono altri farmaci anch'essi a forte legame sieroproteico (per es. Warfarin, digitossina) può causare una modificazione nelle concentrazioni plasmatiche che potenzialmente può avere esito in eventi avversi. Parimenti effetti avversi possono risultare dallo spiazzamento della fluoxetina da parte di altri farmaci a forte legame proteico.

5.7. Posologia e modo di somministrazione. Nel trattamento della depressione e del disturbo ossessivo compulsivo la dose raccomandata di Prozac® è di 20 mg al giorno (1 capsula o 5 ml di soluzione da aspirare dal flacone tirando sino a fine corsa il pistone dell'apposita siringa inserita nella confezione), somministrata preferibilmente a colazione o a pranzo, anche durante il pasto. Come per gli altri antidepressivi, l'effetto terapeutico completo può essere osservato 4 o più settimane dopo l'inizio del trattamento. In alcuni casi e, se necessario, per ottenere l'effetto terapeutico il medico può aumentare la dose giornaliera fino a un massimo di 80 mg. Se la dose giornaliera superasse i 20 mg, si consiglia di somministrare il Prozac® due volte al dì, a colazione e a pranzo. Nel trattamento della bulimia nervosa la dose raccomandata è di 60 mg al mattino in unica somministrazione per via orale (3 capsule o 15 ml di soluzione). Nei soggetti con ridotta funzionalità epatica o renale, e negli anziani, le dosi di Prozac® devono essere opportunamente ridotte o l'intervallo fra le somministrazioni aumentato. Poiché è spesso necessario continuare il trattamento per periodi prolungati dopo la remissione dell'episodio acuto, Prozac® può essere somministrato alle dosi più basse, idonee a mantenere il miglioramento.

5.8. Sovradosaggio. Nausea e vomito sono stati riportati in tutti i sovradosaggi di fluoxetina. Altri sintomi preminenti sono risultati agitazione, irrequietezza, ipomania ed altri segni di eccitamento nervoso. Dopo la commercializzazione, i rapporti di morte attribuiti al sovradosaggio di fluoxetina da sola sono stati estremamente rari. *Trattamento del sovradosaggio* - favorire e mantenere la respirazione. Assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Il carbone attivo, che può essere usato in associazione con il sorbitolo, può essere un trattamento ancor più efficace della emesi o lavanda gastrica, e dovrebbe essere considerato nel trattamento del sovradosaggio. Si raccomanda di monitorare le funzioni cardiache e vitali oltre a misure sintomatiche generali e di supporto. Basandoci sull'esperienza in animali, che può non essere rilevante al caso umano, le convulsioni indotte da fluoxetina che non si rimettono spontaneamente possono rispondere al Diazepam. Non ci sono antidoti specifici per

Prozac®. A causa del largo volume di distribuzione di Prozac®, una diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e trasfusione di ricambio probabilmente non sono in grado di offrire benefici. Nel trattare un sovradosaggio si consideri la possibilità di un interessamento di più farmaci. Il medico dovrebbe prendere contatto con un centro antiveneni per il trattamento di qualsiasi sovradosaggio.

5.9. Avvertenze. Rash e altri eventi di possibile natura allergica - Nel corso di studi precedenti la commercializzazione, riguardanti più di 5.600 pazienti, è stata osservata la comparsa di rash e/o orticaria in circa il 4% dei soggetti. In quasi un terzo di questi casi, il trattamento è stato interrotto per rash e/o segni sistemici o sintomi associati al rash. Segni clinici riferiti in associazione al rash includono febbre, leucocitosi, artralgie, edema, sindrome del tunnel carpale, disturbi respiratori, linfoadenopatie, proteinuria e lieve innalzamento delle transaminasi. La maggior parte dei pazienti ha presentato un pronto miglioramento dopo la sospensione della fluoxetina e/o il trattamento addizionale con antistaminici o steroidi; peraltro, tutti i pazienti che hanno presentato questi disturbi sono poi guariti completamente. In studi clinici precedenti la commercializzazione, due pazienti hanno sviluppato una malattia sistemica cutanea grave. In nessun paziente è stato possibile fare una diagnosi inequivocabile, ma uno sembra che abbia presentato una vasculite leucocitoclastica e l'altro, una sindrome desquamativa grave, diagnosticata da alcuni come vasculite e da altri come eritema multiforme. Altri pazienti hanno presentato sindromi sistemiche indicative di una malattia da siero. Dopo l'introduzione in commercio della fluoxetina, eventi sistemici, probabilmente correlati a vasculiti, si sono sviluppati in pazienti con rash. Benché questi eventi siano rari, possono essere gravi, potendo coinvolgere i polmoni, i reni o il fegato. Sono stati anche riportati decessi avvenuti in concomitanza a questi eventi sistemici. Sono stati riferiti eventi di tipo anafilattico, incluso il broncospasmo, l'angioedema e l'orticaria da soli e in combinazione. Sono stati riferiti raramente anche eventi polmonari, includenti processi infiammatori di diversa istopatologia e/o fibrosi. La dispnea è stato l'unico sintomo anticipatorio di questi disturbi. Non è noto se questi eventi sistemici e il rash siano sostenuti da una causa comune o siano dovuti a diversi processi etiopatogenetici. Inoltre non è stata riconosciuta per questi disturbi una base immunologica. Alla comparsa di rash o di altri fenomeni di possibile natura allergica, per i quali non può essere identificata una diversa eziologia, la somministrazione di Prozac® dovrebbe essere interrotta. *Malattie concomitanti* - L'esperienza clinica con Prozac® in pazienti con malattie concomitanti è limitata. Si raccomanda cautela nell'uso di Prozac® con malattie o condizioni che potrebbero alterare il metabolismo o le risposte emodinamiche quali malattie cardiache, renali ed epatiche. Nei pazienti diabetici, la fluoxetina può alterare il controllo glicemico. Durante la terapia con fluoxetina si è verificata ipoglicemia, mentre si è sviluppata iperglicemia a seguito dell'interruzione del farmaco. Così come per molti altri farmaci assunti da pazienti diabetici, può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'insulina o dell'antidiabetico orale nella fase di inizio o di interruzione della terapia con fluoxetina. *Associazione con psicofarmaci* - L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico, onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

5.10. Effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchine. Qualsiasi farmaco psicoattivo può alterare il giudizio, il pensiero, o le capacità motorie e i pazienti dovrebbero essere avvertiti di usare cautela nell'operare con macchinari pericolosi, automobili incluse, finché siano ragionevolmente sicuri che il trattamento farmacologico non interferisca sfavorevolmente su queste loro capacità.

6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE

6.1. Incompatibilità. Non riferite.

6.2. Periodo di validità. Prozac® capsule: 36 mesi. - Prozac® soluzione: 24 mesi (a confezionamento integro).

6.3. Speciali precauzioni per la conservazione. Conservare a temperatura ambiente (inferiore a 30 °C).

6.4. Contenitore, confezione e prezzo.

Prozac® capsule. Il prodotto viene confezionato in blisters costituiti da PVC (opaco) ed alluminio. *Confezione e prezzo di vendita al pubblico:* Confezione da 12 cps da 20 mg: L. 27.000.

Prozac® soluzione. Il prodotto viene confezionato in bottiglie di vetro ambra e tappate con tappo in plastica. *Confezione e prezzo di vendita al pubblico:* Confezione da 60 ml: L. 28.600.

6.5. Nome o ragione sociale e sede del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Eli Lilly Italia S.p.A. - Via Gramsci, 731-733 - 50019 SESTO FIORENTINO (Fi).

6.6. Numero registrazione e data di prima commercializzazione.

Prozac® capsule: Cod. 025970017 del Ministero della Sanità. Data di prima commercializzazione: settembre 1988.

Prozac® soluzione: Cod. 025970029 del Ministero della Sanità. Data di prima commercializzazione: febbraio 1995.

6.7. Tabella di appartenenza DPR 309/90 Non soggetto al DPR 309/90.

6.8. Regime di dispensazione al pubblico. Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

LA MENTE E IL CANCRO. INSIDIE E RISORSE DELLA PSICHE NELLE PATOLOGIE TUMORALI

di Massimo Biondi, Anna Costantini
e Luigi Grassi

Un libro di 504 pagine, a due colori. Lire 55.000

La comunicazione della diagnosi. Le reazioni alla diagnosi ed ai trattamenti. I problemi della famiglia. Le psicoterapie specifiche. La psicofarmacoterapia per ansia, depressione, insonnia, disturbi psichiatrici su base organica e dolore. Gli strumenti psicologici di valutazione in oncologia. Stress, personalità e tumori.



PAURA DELLA MORTE E SUICIDIO

A cura di Luigi Pavan

Un libro di 80 pagine. Lire 22.000

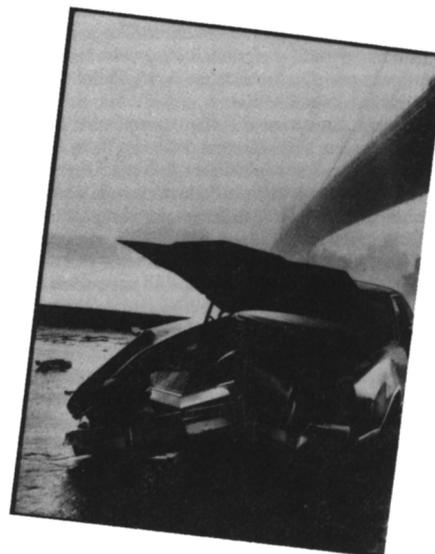
Dall'indice del libro: Suicidio e organizzazione narcisistica (*Ballerini, Pazzagli*). Implicazioni suicidarie nelle relazioni oggettuali interne nella psicosi (*Gabrielli*). Paura della morte e suicidio (*Pavan, Merlin*). Contro-transfert, vulnerabilità schizofrenica e suicidio (*Pavan*). L'amore inutile. Il suicidio come fallimento del lutto (*Rossi*). Il mito di Aiace e il problema del suicidio (*Santonastaso, Favaretto*). L'illusione della grandezza nelle condotte a rischio di suicidio (*Tatarelli*).

L'APATIA. DIMENSIONI PSICOPATOLOGICHE E PRATICA CLINICA

A cura di Paolo Pancheri e Massimo Biondi

Un libro di 192 pagine. Lire 38.500

Quali sono i confini semeiologici e l'importanza diagnostica del sintomo "apatia"? Quali sono i suoi meccanismi patofisiologici e gli strumenti terapeutici a disposizione per ridurre gli effetti negativi e talora devastanti?



Il Pensiero Scientifico Editore
Libri e riviste. Nostri contemporanei