

# EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

Volume 4, Numero 1, Gennaio-Aprile 1995

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



Il Pensiero Scientifico Editore

# SEREUPIN®

PAROXETINA

## NUOVO SSRI POTENTE E SELETTIVO NELLA DEPRESSIONE ANCHE ASSOCIATA AD ANSIA



trattati con Sereupin è stata <0,1%. Il trattamento con Sereupin deve essere sospeso nei pazienti che presentino convulsioni. **5.5 Uso in caso di gravidanza e di allattamento.** Nonostante gli studi negli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno e embriotossico selettivo, la sicurezza della paroxetina nella donna in gravidanza non è stata stabilita, pertanto il prodotto non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento se non nei casi in cui il potenziale beneficio superi il possibile rischio e comunque sotto il diretto controllo del medico. **5.6 Interazioni medicamentose ed altre.** Specifici studi sono stati condotti per valutare le possibili interazioni tra paroxetina e farmaci o sostanze psicoattive. L'esperienza in un limitato numero di soggetti sani ha dimostrato che paroxetina non aumenta la sedazione e la debolezza associate a aloperidolo, amilobarbitone o oxazepam, quando somministrati contemporaneamente. Gli studi condotti nell'animale indicano che può verificarsi una interazione tra paroxetina e inibitori della monoammina-ossidasi (anti-MAO) o triptofano, analogamente ad altri inibitori della ricaptazione di serotonina, e che può determinare in tali circostanze la "sindrome da serotonina" caratterizzata da agitazione, irrequietezza e sintomi gastrointestinali quale diarrea. Dato che l'esperienza clinica è limitata, occorre particolare attenzione nella somministrazione contemporanea di paroxetina e litio. E comunque, in caso di somministrazione contemporanea, i livelli di litio devono essere monitorati. La co-somministrazione di paroxetina e fenitoina è associata ad una diminuzione nella concentrazione plasmatica di paroxetina, dovuta ad una induzione degli enzimi del sistema farmaco-metabolico epatico. L'assunzione con altri anticonvulsivanti può essere associata ad un aumento nell'incidenza di reazioni indesiderate. Sebbene la paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psicomotori indotti dalla assunzione di alcool, il loro uso concomitante nei pazienti depressi è sconsigliato. Sereupin può, a livello del citocromo P 450, interferire sul metabolismo epatico di alcuni farmaci determinandone l'aumento dei livelli plasmatici, fra questi: debrisoquina, sparteina, alcuni

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE.** Sereupin. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Una compressa rivestita divisibile contiene: Principio attivo: Paroxetina cloridrato 22,88 mg, (corrispondente a paroxetina 20 mg). Eccipienti: Calcio fosfato bibasico biidrato 244,12 mg. Idrossipropilmetilcellulosa 2910 15 mg. Sodio carbossimetilamido 15 mg. Magnesio stearato 3 mg. Rivestimento: Idrossipropilmetilcellulosa 6,9 mg. Titanio biossido (E 171) 3,3 mg. Polietilenglicole 400 0,9 mg. Polietilenglicole 6000 0,1 mg. Polisorbato 80 (E 433) 0,1 mg. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse rivestite divisibili. **4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSSICOLOGICHE ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA.** **Farmacologia.** La paroxetina è una molecola con una azione inibitoria potente e selettiva sulla ricaptazione della serotonina (5-idrossitriptamina: 5HT) nei neuroni cerebrali, senza interferenze sulla captazione della noradrenalina. La sua attività antidepressiva è presumibilmente correlata a tale meccanismo. Chimicamente è una (-)-trans-4-(4' fluorofenil)-3-(3',4' metilendiossi-fenossimetil)-piperidina cloridrato, la cui struttura non è riconducibile a quella degli antidepressivi triciclici, tetraciclici e di altri disponibili. Negli studi a lungo termine con paroxetina è emerso che l'efficacia si mantiene per periodi di almeno un anno. **Tossicologia.** Gli studi di tossicità acuta hanno evidenziato valori di LD<sub>50</sub> pari a 374 e 341 mg/kg dopo somministrazione orale e valori pari a 27 e 38 mg/kg dopo somministrazione e.v. rispettivamente nel ratto e nel topo. Negli studi di tossicità per somministrazioni ripetute nel ratto è stato evidenziato un lieve incremento dei valori di fosfatasi alcalina a dosi pari a 4 mg/kg/giorno e di alaninamminotransferasi alle dosi di 12 e 40 mg/kg/giorno. Sempre a 40 mg/kg/giorno, dopo tre mesi di trattamento è stata riscontrata lipidosi del tessuto linfoide e della retina. Nella scimmia Rhesus è stato evidenziato un aumento dei lisosomi nel fegato a dosi elevate dopo 12 mesi di trattamento. In questa specie la dose che non ha causato effetti tossici è stata di 1 mg/kg/giorno. Non è stata evidenziata teratogenicità nel ratto e nel coniglio alle dosi tossiche materne, mentre una embriotossicità non selettiva viene segnalata agli stessi livelli di dose. Nel ratto gli studi sulla fertilità hanno evidenziato alla dose di 13 mg/kg una frequenza ridotta delle gravidanze e, a 43 mg/kg/giorno una minore sopravvivenza post-partum dei nati. Dosi pari a 50 mg/kg/giorno hanno causato effetti tossici sul ciclo estrale e sull'ovulazione; nei maschi invece sono state evidenziate variazioni istopatologiche a carico della rete testis e dell'epididimo. Nessun potenziale cancerogeno è stato riscontrato negli studi condotti nel ratto e nel topo, e nessun effetto genotossico è stato osservato negli studi di mutagenesi in vitro e in vivo. **Farmacocinetica.** La paroxetina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. I livelli sistemici di equilibrio sono raggiunti entro 7-14 giorni dall'inizio del trattamento. Circa il 95% della paroxetina presente nel plasma è legato alle proteine. L'emivita di eliminazione è generalmente di 1 giorno. La paroxetina è metabolizzata a livello epatico; gli studi di farmacologia hanno evidenziato che i metaboliti sono molto meno potenti della paroxetina, pertanto si presume che non contribuiscano al suo effetto terapeutico. I principali metaboliti sono prodotti polari e coniugati, prontamente eliminati. L'escrezione urinaria di paroxetina è circa il 64% della dose di cui meno del 2% in forma immodificata. Circa il 36% della dose è escreto nelle feci, attraverso la bile, di cui la forma immodificata rappresenta meno dell'1%. Il profilo farmacocinetico non sembra modificarsi durante la terapia a lungo termine. La biodisponibilità della paroxetina non è influenzata dalla contemporanea assunzione di cibo. Nei soggetti anziani le concentrazioni plasmatiche di paroxetina sono risultate elevate. **5. INFORMAZIONI CLINICHE.** **5.1 Indicazioni terapeutiche.** Sereupin è indicato nel trattamento della depressione di tutti i tipi, compresa la depressione accompagnata da ansietà. **5.2 Controindicazioni.** Ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco. **5.3 Effetti indesiderati.** Gli effetti indesiderati con paroxetina sono di moderata entità e non influenzano la qualità di vita del paziente; generalmente non richiedono interruzione della terapia e durante il trattamento prolungato possono diminuire di intensità e frequenza. Le reazioni avverse associate all'uso di paroxetina più comunemente osservate sono: nausea, sonnolenza, sudorazione, tremore, astenia, secchezza delle fauci, insonnia e disfunzioni sessuali, costipazione, diarrea. Raramente sono state riscontrate convulsioni. Con minore frequenza vengono segnalati sintomi cardiovascolari quali: palpitazioni, ipotensione posturale, tachicardia, vertigini. **5.4 Speciali precauzioni per l'uso.** Sereupin non produce variazioni cliniche significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG, ciononostante occorre osservare le consuete precauzioni in presenza di alterazioni cardiovascolari. Come nel caso di altri antidepressivi Sereupin dovrebbe essere usato con cautela in pazienti epilettici. Complessivamente l'incidenza di convulsioni nei pazienti

antidepressivi triciclici, neurolettici, fenotiazinici e gli antiaritmici di I classe. Una interazione significativa farmacocinetica, è stata evidenziata anche tra paroxetina e proclidina con aumento dei livelli plasmatici di quest'ultima quando somministrate contemporaneamente. Particolare attenzione occorre nell'uso di Sereupin nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, in quanto dati preliminari suggeriscono una possibile interazione farmacodinamica tra paroxetina e warfarina che può comportare un prolungamento del tempo di emorragia in presenza di valori normali di PT. **5.7 Posologia e modo di somministrazione.** La dose raccomandata è di 20 mg, una volta al giorno, da assumersi preferibilmente al mattino a colazione. Il dosaggio può essere aumentato fino a 50 mg al giorno, in base alla risposta del paziente, con aumenti gradualmente di 10 mg. Come per tutti i farmaci antidepressivi il dosaggio, in base alla risposta terapeutica, deve essere aggiustato e rivisto se necessario entro le prime due o tre settimane dall'inizio della terapia, e nel caso di interruzioni del trattamento è opportuno che questo avvenga gradualmente in quanto una interruzione repentina della somministrazione può comportare la comparsa di sintomi quali disturbi del sonno, irritabilità o vertigini. Nell'anziano, visti i risultati degli studi farmacocinetici, è consigliabile un dosaggio di 20 mg al giorno. In alcuni pazienti può essere necessario aumentare la dose. Questo deve comunque avvenire gradualmente con incrementi di 10 mg alla volta fino ad un massimo di 40 mg al giorno in accordo alla risposta del paziente. In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min.) o insufficienza epatica grave si verifica un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina. Pertanto si raccomanda la somministrazione del dosaggio minimo previsto. Analoga precauzione è opportuna nei pazienti in trattamento con cimetidina. **5.8 Sovradosaggio.** I sintomi di sovradosaggio con paroxetina includono nausea, vomito, tremore, midriasi, secchezza delle fauci e irritabilità. I dati sperimentali sul sovradosaggio della paroxetina sono limitati all'osservazione di 16 pazienti che hanno assunto 850 mg di Sereupin da solo o in combinazione con altri farmaci. Il trattamento si basa sulle abituali misure utilizzate nel sovradosaggio con antidepressivi: si consiglia svuotamento gastrico attraverso induzione di emesi o lavanda gastrica. Successivamente può essere somministrato carbone attivo, 20 e 30 g ogni 4-6 ore nelle prime 24 ore dopo ingestione. È indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei sintomi vitali. La precoce somministrazione di carbone attivo può ritardare l'assorbimento di Sereupin. **5.9 Avvertenze.** Come nella maggior parte delle terapie con antidepressivi Sereupin non dovrebbe essere somministrato in associazione con anti-MAO o prima di due settimane dal termine di tale trattamento. Analogamente non è opportuno iniziare una terapia con anti-MAO prima di due settimane dal termine della terapia con paroxetina. Sereupin dovrebbe essere usato con precauzione in pazienti con storia clinica di mania. Studi condotti con cimetidina hanno dimostrato che quest'ultima determina un aumento della biodisponibilità di paroxetina di circa il 45%, pertanto si raccomanda l'impiego di Sereupin al dosaggio minimo. L'uso di Sereupin non è raccomandato nei pazienti in età pediatrica, non essendo disponibili ad oggi dati clinici. Tenere fuori dalla portata dei bambini. **5.10 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.** L'esperienza clinica ha dimostrato che la terapia con paroxetina non è associata ad alterazioni delle funzioni cognitive o psicomotorie. Tuttavia, come con tutti i farmaci psicoattivi, i pazienti dovrebbero essere avvertiti di usare cautela nell'uso di macchinari pericolosi e nella guida di autoveicoli. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.** **6.1 Incompatibilità.** Nessuna. **6.2 Durata di stabilità a confezionamento integro.** 3 anni. **6.3 Speciali precauzioni per la conservazione.** Nessuna. **6.4 Natura del contenitore, confezione e relativo prezzo.** Astuccio contenente 1 blister (alluminio/PVC) da 12 compresse rivestite divisibili di 20 mg L. 38.000. **6.5 Ragione sociale e sede del titolare dell'autorizzazione alla immissione sul mercato.** a) Titolare A.I.C.: Ravizza Farmaceutici Spa - Via Europa, 35 - 20053 Muggiò (Milano). b) Officine di Produzione: • Smith Kline & French S.p.A. - Via Zambelletti - Baranzate di Bollate (Milano) • S.B. SmithKline Beecham - Crawley (Inghilterra). Controllato da: Smith Kline & French S.p.A. - Via Zambelletti - Baranzate di Bollate (Milano). **6.6 Numero di registrazione e data di prima commercializzazione:** 12 compresse rivestite divisibili di 20 mg - A.I.C.: n. 027965019. Data di prima commercializzazione: 16.02.1993. **6.7 Eventuale tabella di appartenenza secondo il D.P.R. 309/90.** Non soggetto. **6.8 Regime di dispensazione al pubblico.** La vendita al pubblico è subordinata alla presentazione di ricetta medica.

# 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)

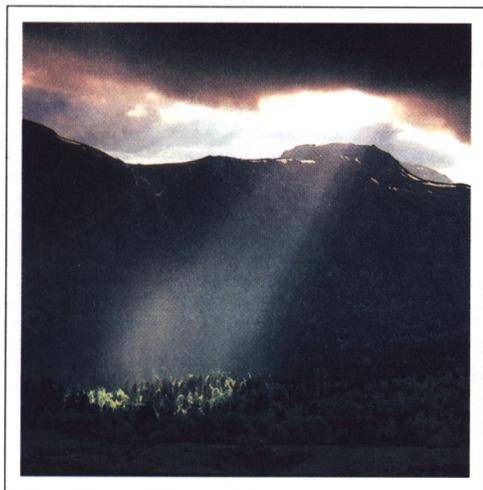
## Gruppo di produzione editoriale

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)

Recensita in: Faxon Finder  
Faxon XPRESS  
Lettera (Ist. Mario Negri)  
Mental Health 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 1, Gennaio-Aprile 1995

## SOMMARIO

### Editoriali

La valutazione degli esiti nell'attività di routine dei servizi psichiatrici, <i>P. Morosini</i> .....	Pag.	1
Evaluating cost-effectiveness in mental health care, <i>M. Knapp</i> .....	»	11
Le residenze nella cura dei pazienti psichiatrici lungoassistiti, <i>P. Martini</i> .....	»	15
Predicting the required number of sheltered housing places, <i>A.D. Lesage</i> .....	»	19

### Articoli

<i>P. Vineis</i> , Epidemiologia e psichiatria: considerazioni di metodo .....	»	23
<i>M. Piccinelli, S. Pini, C. Bellantuono, P. Bonizzato, E. Paltrinieri, T.B. Üstün, N. Sartorius, M. Tansella</i> , Lo studio internazionale multicentrico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sui disturbi psichici nella medicina generale: risultati relativi all'area di Verona .....	»	27
<i>C. Bellantuono, M. Balestrieri</i> , La valutazione dei costi del trattamento farmacologico nella depressione. Una revisione critica della letteratura .....	»	51

### Strumenti

Brief Psychiatric Rating Scale, versione 4.0 «ampliata» (BPRS 4.0). Presentazione, <i>M. Ruggeri</i> .....	»	67
Introduzione, <i>G. de Girolamo, M. Bellini, S. Bocchia, M. Ruggeri</i> .....	»	69
Lo strumento .....	»	72
Istruzioni per l'uso .....	»	85
<b>Società Italiana di Epidemiologia Psichiatrica (SIEP)</b> Secondo Congresso Nazionale (Bologna, 12-14 ottobre 1995) .....	»	86
<i>Epidemiologia e Prevenzione</i> Indice Vol. 18, 1994 .....	»	87

# FLUOXEREN®

## FLUOXETINA

### Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE** - Fluoxeren capsule 20 mg, Fluoxeren soluzione 20 mg/5 mL.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI** - Capsule: Ogni capsula contiene: Principio attivo: Fluoxetina cloridrato mg 22,36 pari a fluoxetina mg 20,00; Eccipienti: Amido mg 205,64;

Dimeticone 350 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; Saccarosio mg 3000; Glicerina mg 1000; Aroma di menta mg 10,50; Acqua purificata q.b. a mL 5.

**3. FORMA FARMACEUTICA E VIA DI SOMMINISTRAZIONE** - Capsule e soluzione per somministrazione orale.

**4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE E TOSICOLOGICHE, ED ELEMENTI DI FARMACOCINETICA**

**Farmacologia** - La fluoxetina è una (+) N-metil-3-fenil-3-[( $\alpha,\alpha$ -trifluoro-p-tolilossi)propilammina cloridrato a struttura non tridica, la cui azione antidepressiva e 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  $\alpha_1$ -adrenergici sia responsabile dei vari effetti anticolinergici e cardiovascolari degli antidepressivi triciclici classici. La fluoxetina si lega molto meno dei farmaci triciclici a questi ed altri recettori di membrana. - **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 DL<sub>50</sub> (mg/kg) per somministrazione acuta sono state:

Fluoxetina	Via orale	Via endovenosa	Norfluoxetina	Via orale	Via endovenosa
Topo	248,3 ± 13,7	44,8 ± 1,5	Topo	360	42
Ratto	468,6 ± 33,1	34,8 ± 1,3	Ratto	-	37
Gatto	> 50	-			
Cane	> 100	-			

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: *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. **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 8-8 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 ed in altri metaboliti inattivi successivamente escreti dal rene.

La seguente tabella riassume le caratteristiche farmacocinetiche più salienti.

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

**5. INFORMAZIONI CLINICHE - 5.1. Indicazioni terapeutiche** - Fluoxeren 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 monoamminossidasi** - In pazienti che assumevano fluoxetina in associazione a un inibitore delle monoamminossidasi (IMAO) e in pazienti che avevano sospeso da poco la fluoxetina e iniziato ad assumere un IMAO, è stata riportata la comparsa di interazioni gravi talvolta letali che includevano ipertermia, rigidità, mioclono, 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 4.000 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, dispnea. **Sistema nervoso centrale** - Tremore, insonnia, nervosismo, affaticamento, sonnolenza, ansia, cefalea, vertigini. **Cute ed 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 I grado, ipotensione, ipertensione. **Sistema digerente** - Alterazioni delle prove di funzionalità epatica, ittero, ulcera gastrica. **Sistema ematologico** - 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 ed altri eventi di natura allergica** - Vedere "Avvertenze". **Rapporti successivi alla commercializzazione** - Dopo la commercializzazione sono stati fatti rapporti spontanei di altri eventi avversi temporaneamente associati al trattamento con Fluoxeren, che tuttavia potrebbero non essere in relazione causale con il farmaco. Questi eventi hanno incluso anemia aplastica, accidenti vascolari cerebrali, confusione, discinesie (includenti, 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 gastroenterica, 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 di disturbi della motilità preesistenti, eventi simili alla Sindrome Maligna da Neurolettici, pancreatite, pancitopenia, ideazione suicidaria, trombocitopenia, 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 Fluoxeren. 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 Fluoxeren. In prove cliniche controllate, circa il 9% dei pazienti trattati con Fluoxeren 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 Fluoxeren, verso il 4% del placebo, e il 3% dei pazienti trattati con antidepressivi triciclici. Tuttavia, solo raramente i pazienti trattati con Fluoxeren hanno sperimentato anoressia. **Attivazione maniacale/ipomaneiacale** - 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 6.000 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. Fluoxeren 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. Fluoxeren dovrebbe essere prescritto in quantità minima necessaria, per ridurre il rischio di sovradosaggio. **Lunga emivita di fluoxetina e dei suoi metaboliti** - A causa della lunga emivita del farmaco base (2-3 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 Fluoxeren. Benché complessivamente questi casi siano apparsi attribuibili ad eziologie diverse, alcuni erano inquadabili nell'ambito di una

sindrome da inappropriata iniezione di ormone antidiuretico. La maggior parte dei casi ha riguardato pazienti anziani e pazienti che assumevano diuretici o che erano in condizione 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** - Fluoxeren non è stato impiegato in modo sistematico nell'anziano, comunque diverse centinaia di pazienti anziani hanno partecipato in studi sull'efficacia di Fluoxeren 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 caso di gravidanza e di 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 Fluoxeren. 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 a 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 farmacologiche ed altre** - Come con tutti i farmaci, sono possibili interazioni farmacologiche, per una varietà di meccanismi d'azione (es. inibizione o potenziamento sulla farmacodinamica e farmacocinetica di alcuni farmaci). **Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)** - Vedi "Controindicazioni". **Triptofano** - Cinque pazienti che assumevano Fluoxeren in associazione con triptofano hanno sperimentato reazioni avverse incluso agitazione, irrequietezza e disturbi gastroenterici. **Uso concomitante dei sali di litio** - Sono stati riferiti casi sia di aumento che di diminuzione della 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 ad 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, diglossina) 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 Fluoxeren 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 od 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 ad un massimo di 80 mg. Se la dose giornaliera superasse 20 mg, si consiglia di somministrare Fluoxeren 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 (3 capsule o 15 mL di soluzione). Nei soggetti con ridotta funzionalità epatica o renale e negli anziani, le dosi di Fluoxeren 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, Fluoxeren 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 una 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. Basandosi 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 Fluoxeren. A causa del largo volume di distribuzione di Fluoxeren, 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 antiveleni 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 sintomatici o sintomi associati a rash. Segni clinici riferiti in associazione al rash includono febbre, leucocitosi, artralgie, edema, sindrome del tunnel carpale, disturbi respiratori, linfadenopatie, 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 leucocitocitica e l'altro, una sindrome desquamata 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 broncospasma, l'angioedema e l'orticaria da soli ed in combinazione. Sono stati riferiti raramente anche eventi polmonari, includenti processi infiammatori di diversa istologia e/o fibrosi. La dispnea è stato l'unico sintomo anticipatorio di questi disturbi. Non è noto se questi eventi sistemici ed 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 etiologia, la somministrazione di Fluoxeren dovrebbe essere interrotta. **Malattie concomitanti** - L'esperienza clinica con Fluoxeren in pazienti con malattie concomitanti è limitata. Si raccomanda cautela nell'uso di Fluoxeren 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 guidare veicoli e sull'uso di macchinari** - 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, autoveicoli, automobili incluse, finché siano ragionevolmente sicuri che il trattamento farmacologico non interferisca sfavorevolmente su queste loro capacità.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1. Incompatibilità** - Non riferite. - **6.2. Periodo di validità a confezionamento integro** - Fluoxeren capsule: 36 mesi. Fluoxeren soluzione: 24 mesi. - **6.3. Speciali precauzioni per la conservazione** - Conservare a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). - **6.4. Natura del contenitore, confezioni e relativi prezzi** - **Fluoxeren capsule** - Il prodotto viene confezionato in blister costituiti da PVC (opaco) ed alluminio. Confezione da 12 cps da 20 mg; £. 26.100. **Fluoxeren soluzione** - Il prodotto viene confezionato in flaconi di vetro ambra chiusi con tappo in plastica. Confezione da 60 mL; £. 30.000. - **6.5. Nome, ragione sociale e domicilio fiscale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio** - A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. - Via Sette Santi 3, Firenze. Su licenza Eli Lilly & Co - USA. - **6.6. Numero di codice e data di prima commercializzazione** - **Fluoxeren capsule** - LIC N. 025959014. **Fluoxeren soluzione** - LIC N. 025959026. **Data di prima commercializzazione**: marzo 1995. - **6.7. Eventuale tabella di appartenenza secondo il D.P.R. n. 309 del 9/10/1990** - Non soggetto al D.P.R. n. 309 del 9/10/1990. - **6.8. Regime di dispensazione al pubblico** - Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.



# EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

Volume 4, Numero 1, Gennaio-Aprile 1995

## CONTENTS

### Editorials

Routine outcome evaluation in mental health services, <i>P. Morosini</i> .....	Page	1
Evaluating cost-effectiveness in mental health care, <i>M. Knapp</i> .....	»	11
The residential facilities in the care of long-term psychiatric patients, <i>P. Martini</i> .....	»	15
Predicting the required number of sheltered housing places, <i>A.D. Lesage</i> .....	»	19

### Articles

<i>P. Vineis</i> , Epidemiology and psychiatry: methodological issues .....	»	23
<i>M. Piccinelli, S. Pini, C. Bellantuono, P. Bonizzato, E. Paltrinieri, T.B. Üstün, N. Sartorius, M. Tansella</i> , The World Health Organization international multicentre study on psychological problems in general health care settings: results in the area of Verona .....	»	27
<i>C. Bellantuono, M. Balestrieri</i> , The economic evaluation of drug treatment in depression. A critical overview of the literature .....	»	51

### Instruments

Brief Psychiatric Rating Scale, «expanded version» 4.0 (BPRS 4.0). Preliminary introduction, <i>M. Ruggeri</i> .....	»	67
Introduction, <i>G. de Girolamo, M. Bellini, S. Bocchia, M. Ruggeri</i> .....	»	69
The instrument .....	»	72
Instructions .....	»	85
<b>Italian Society of Psychiatric Epidemiology (SIEP)</b>		
Second National Congress (Bologna, 12th-14th October 1995) .....	»	86
<i>Epidemiologia e Prevenzione</i>		
Contents, Vol. 18, 1994 .....	»	87

F·L·U·O·X·E·T·I·N·A  
**FLUOXEREN**<sup>®</sup>  
S·O·L·U·Z·I·O·N·E

*Una risposta in più  
alla depressione*



Menarini, soluzioni per il domani