

EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

*An International Journal for
Epidemiology and Psychiatric Sciences*

EDITOR MICHELE TANSELLA

Editorials

93

**Case management or assertive community treatment:
are they really alternative approaches?**

M. Ruggeri, Guest Editor, M. Tansella, Editor

99

**Case management and assertive community treatment.
What is the difference?**

T. Burns

106

**What have we learnt from 40 years of research
on Intensive Case Management?**

M. Marshall

110

So what shall we do about assertive community treatment?

S. Johnson

ABC of Methodology

115

Allocation concealment and blinding in clinical trials,

A. Cipriani, M. Nosè, C. Barbui



Il Pensiero Scientifico Editore

Published online by Cambridge University Press

Nuova indicazione
nel Disturbo Bipolare I¹



ABILIFY® è indicato per il trattamento della schizofrenia e **ora anche per il trattamento di episodi maniacali** di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I e **per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale** in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con **ABILIFY®**¹

1. ABILIFY®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Supporting relationships, improving lives


ABILIFY®
aripiprazolo



Bristol-Myers Squibb



Otsuka

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

<https://doi.org/10.1017/S1121189X0002736> Published online by Cambridge University Press

EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

An International Journal for
Epidemiology and Psychiatric Sciences

Editor

Michele Tansella

Editorial Board

F. Amaddeo (Verona)	M. Casacchia (L'Aquila)	M. Maj (Napoli)
F. Asioli (Bologna)	G. de Girolamo (Bologna)	A. Marinoni (Pavia)
M. Balestrieri (Udine)	C. Faravelli (Firenze)	P. Morosini (Roma)
C. Barbui (Verona)	G. Ferrari (Bologna)	G. Muscettola (Napoli)
C. Bellantuono (Ancona)	A. Fioritti (Bologna)	M. Percudani (Milano)
A. Berardi (Bologna)	A. Lasalvia (Verona)	M. Ruggeri (Verona)
A. Biggeri (Firenze)	T. Losavio (Roma)	F. Starace (Napoli)
P. Brambilla (Udine)	L. Magliano (Napoli)	Ch. Zimmermann (Verona)

International Advisory Board

T. Becker (Ulm)	E. S. Paykel (Cambridge)
B. Cooper (London)	S. Priebe (London)
P. Dazzan (London)	D. A. Regier (Rockville)
J. Geddes (Oxford)	B. Saraceno (Geneva)
Sir D. Goldberg (London)	N. Sartorius (Geneva)
A. Jablensky (Perth)	A. Schene (Amsterdam)
M. Knapp (London)	S. Sytema (Groningen)
M. Leese (London)	G. Thornicroft (London)
A. Lesage (Montreal)	P. Tyrer (London)
A. Lobo (Zaragoza)	J. L. Vazquez-Barquero (Santander)
P. Munk-Jørgensen (Aalborg)	M. M. Weissman (New York)
C. Pariante (London)	H. U. Wittchen (Dresden)

Editorial Assistant

R. Fianco (Verona)

Publishing & Business Staff

General Manager: Luca De Fiore

Publishing Director: Francesco De Fiore; Production: Roberto Bonini

Advertising Sales: Maria Nardoiani; Subscription Service: Carlo Di Tullio

Online Publishing: Think2it (www.think2.it); Print: Tipolitografia Quattroventi (Roma)

Auth. of the Tribunal of Roma n. 62/92. Printed: May 2008

This Journal is indexed in:

Current Contents/Social and Behavioural Sciences; Excerpta Medica/Embase

Faxon Finder; Faxon XPRESS

Index Medicus/MEDLINE; Lettera (Ist. Mario Negri)

Mental Health Abstracts; Psychological Abstracts

APA/PsycINFO; Sociological Abstracts

Social Sciences Citation Index; Social Scisearch


EPS is online:

<http://www.eps-journal.com>

info@eps-journal.com



Il Pensiero Scientifico Editore



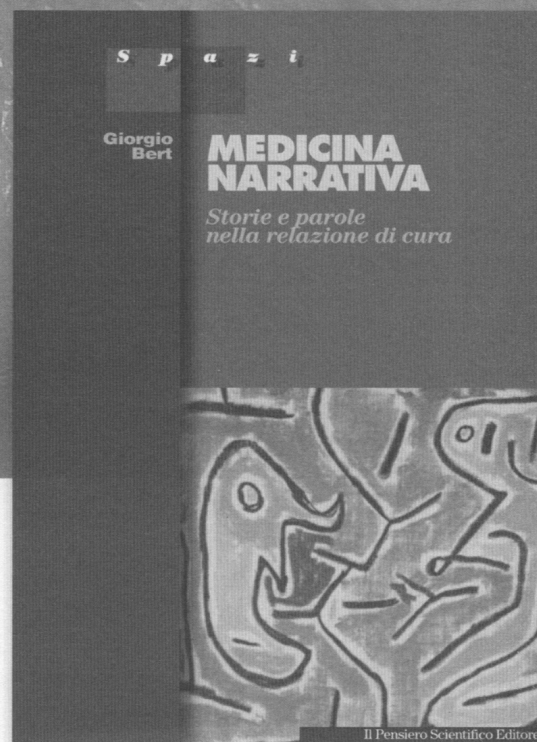
I malati raccontano storie.
I medici anche.

Un libro di Giorgio Bert

Il Pensiero Scientifico Editore
www.pensiero.it

Numero Verde
800-259620

<https://doi.org/10.1017/S1121189X0002736> Published online by Cambridge University Press



EPIDEMIOLOGIA E PSICHIATRIA SOCIALE

An International Journal for
Epidemiology and Psychiatric Sciences

Volume 17 • Number 2 • April-June 2008

CONTENTS

Editorials

- Case management or assertive community treatment: are they really alternative approaches?
M. Ruggeri, Guest Editor, M. Tansella, Editor 93
- Case management and assertive community treatment. What is the difference?
T. Burns 99
- What have we learnt from 40 years of research on Intensive Case Management?
M. Marshall 106
- So what shall we do about assertive community treatment?
S. Johnson 110

ABC of Methodology

- Allocation concealment and blinding in clinical trials,
A. Cipriani, M. Nosè, C. Barbui 115

Neurobiology of Psychosis. Clinical and Psychosocial Implications

- Social cognition, schizophrenia and brain imaging,
M. Bellani, P. Brambilla 117

Special Articles

- V. Hansen, I. Skre, E. Lund,*
What is this thing called "SAD"? A critique of the concept of seasonal affective disorder 120
- M. Slade, M. Amering, L. Oades,*
Recovery: an international perspective 128

Original Articles

- T. Eichler, M. Schützwohl, S. Priebe, D. Wright, T. Adamowski, J. Rymaszewska,
P. Nawka, L. Ocvár, E. Kitzlerova, J. Raboch, T. W. Kallert,*
Loss to follow-up in longitudinal psychiatric research 138
- C. A. Laranjera,*
General Health Questionnaire-12 items: adaptation study to the Portuguese population 148
- M. Chiappelli, G. Lo Coco, S. Gullo, L. Bensi, C. Prestano,*
The Outcome Questionnaire 45.2. Italian validation of an instrument
for the assessment of psychological treatments (in Italian) 152
- C. de Heer-Wunderink, A. D. Caro-Nienhuis, S. Sytema, D. Wiersma,*
Residential care: Dutch and Italian residents of residential care facilities compared 162

Ciprallex®

N06AB10

Escitalopram

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO – GOCCIE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Ciprallex 20 mg/ml gocce orali, soluzione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni ml di soluzione contiene: 20 mg di escitalopram (pari a 25,551 mg di escitalopram ossalato). Ogni goccia contiene 1 mg di escitalopram. **Eccipienti:** ogni goccia contiene 4,7 mg di etanolo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Gocce orali, soluzione. Soluzione trasparente, da quasi incolore a giallognola con gusto amaro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.**

4.1 Indicazioni terapeutiche. • Trattamento di episodi depressivi maggiori. • Trattamento del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia. • Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale). • Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** La sicurezza di una dose giornaliera superiore a 20 mg (20 gocce) non è stata dimostrata. Ciprallex viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo. Ciprallex gocce orali, soluzione può essere miscelata con acqua, succo d'arancia o succo di mela. **Episodi depressivi maggiori.** La dose abituale è di 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno. Per ottenere la risposta antidepressiva sono necessarie in genere 2-4 settimane. Dopo la risoluzione dei sintomi, è necessario un trattamento di almeno 6 mesi per il consolidamento della risposta. **Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia.** Per la prima settimana di trattamento la dose iniziale raccomandata è 5 mg (5 gocce) al giorno per poi essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno, sulla base della risposta individuale del paziente. La massima efficacia si raggiunge dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi. **Disturbo d'ansia sociale.** La dose abituale è di 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. In genere sono necessarie 2-4 settimane per ottenere un miglioramento dei sintomi. Successivamente, sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere ridotta a 5 mg (5 gocce) o aumentata fino a un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno. Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico, si raccomanda il trattamento per 12 settimane al fine del consolidamento della risposta. Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per la prevenzione delle ricadute; i benefici del trattamento devono essere rivalutati ad intervalli regolari. Il disturbo d'ansia sociale è una terminologia diagnostica ben definita di un disturbo specifico, che non deve essere confuso con l'eccessiva timidezza. La farmacoterapia è indicata solo se il disturbo interferisce significativamente con le attività professionali e sociali. L'impiego di questo trattamento in confronto alla terapia cognitivo comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale. **Disturbo d'ansia generalizzato.** La dose iniziale è di 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. La dose può essere aumentata a un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno sulla base della risposta individuale del paziente. Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato valutato per almeno 6 mesi in pazienti che assumevano 20 mg (20 gocce) al giorno. I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1). **Anziani (>65 anni).** Si raccomanda di iniziare il trattamento con metà della dose abituale, inoltre deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa (vedere paragrafo 5.2). L'efficacia di Ciprallex nel disturbo d'ansia sociale non è stata studiata in questa popolazione. **Bambini e adolescenti (<18 anni).** Ciprallex non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4). **Ridotta funzionalità renale.** Non si ritiene necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale (Cl_{CR} minore di 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2). **Ridotta funzionalità epatica.** La dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 5 mg (5 gocce) al giorno in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg (10 gocce) al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2). **Metabolizzatori lenti del CYP2C19.** Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti in merito al CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 5 mg (5 gocce) al giorno durante le prime due settimane di trattamento. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno (vedere paragrafo 5.2). **Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento.** L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram le dosi devono essere gradualmente ridotte nell'arco di almeno una o due settimane per ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Qualora comparissero sintomi intollerabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, considerare la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente è possibile continuare la riduzione delle dosi, ma in modo più graduale. **4.3 Controindicazioni.** • Imperscrutabilità ad escitalopram o ad uno qualsiasi degli eccipienti. • Trattamento in concomitanza con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO-inibitori) (vedere paragrafo 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili all'intera classe terapeutica degli SSRI (Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina). **Assunzione da parte di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.** Ciprallex non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale. **Ansia paradossale.** Alcuni pazienti con disturbo da attacchi di panico possono andare incontro ad un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale reazione paradossale di solito tende a decrescere nel corso di due settimane di trattamento continuato. Si consiglia una dose iniziale bassa al fine di ridurre la probabilità di un effetto ansigeno (vedere paragrafo 4.2). **Convulsioni.** Il medicinale deve essere somministrato in qualunque paziente che manifesti convulsioni. Gli SSRI devono essere evitati nei pazienti con epilessia instabile, ed in pazienti con epilessia controllata deve essere adottato un attento monitoraggio. Gli SSRI devono essere sospesi in caso di aumento della frequenza delle crisi convulsive. **Mania.** Gli SSRI devono essere usati con cautela in pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sospesi in pazienti che stanno per entrare in una fase maniacale. **Diabete.** Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). In tal caso può essere necessario modificare la dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale. **Suicidio/ideazione suicidaria.** La depressione è associata ad un maggior rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi suicidio-correlati). Questo rischio persiste sino a quando non si verifica una significativa remissione. Poiché il miglioramento può non avvenire durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino all'ottenimento del miglioramento. È esperienza clinica generale, che il rischio di suicidio aumenta nelle prime fasi di miglioramento della malattia. Altre condizioni psichiatriche per le quali sia stato prescritto escitalopram possono essere associate ad un maggior rischio di eventi suicidio-correlati. Inoltre, queste condizioni possono essere in comorbidità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore devono essere quindi osservate anche quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici. I pazienti con una storia precedente di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono soggetti ad un maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono quindi essere attentamente monitorati durante il trattamento. Inoltre, in giovani pazienti adulti, esiste la possibilità di un aumento del rischio di ideazione suicidaria. I pazienti e il personale coinvolto nella cura del paziente stesso devono essere informati della necessità di monitorare i manifestarsi di questi eventi, devono essere valutati immediatamente un medico se tali sintomi si presentassero.

Acetasia/irrequietezza motoria. L'uso di farmaci SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acetasia, una sensazione spiacevole e stressante di irrequietezza con bisogno di muoversi spesso e accompagnata dalla incapacità di stare seduti o fermi in piedi. Questo potrebbe comparire entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tale sintomo, un aumento della dose può essere dannoso. **Ipnatriemia.** Ipnatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata raramente con l'uso degli SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. Cautela è necessaria nei pazienti a rischio, quali anziani, pazienti cirrotici o pazienti trattati in concomitanza con farmaci noti per causare ipnatriemia. **Emorragia.** Durante il trattamento con SSRI sono stati riferiti casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia particolare cautela in pazienti che assumono SSRI in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare la funzione piastrinica (per esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine), la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico o antiinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipridamolo) come anche nei pazienti con tendenza al sanguinamento. **ECT (terapia elettroconvulsiva).** I dati inerenti l'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI e ECT sono limitati, pertanto si consiglia cautela. **Inibitori selettivi reversibili delle MAO-A.** La combinazione di escitalopram con inibitori delle MAO-A non è generalmente raccomandata a causa del rischio di insorgenza della sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5). Trattamenti concomitanti con inibitori delle MAO-A, non selettivi e irreversibili (vedere paragrafo 4.5). **Sindrome serotoninergica.** Si consiglia cautela nell'utilizzare escitalopram in concomitanza con medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptan o altri triptani, tramadolo e triptofano. In rari casi è stata riportata la sindrome serotoninergica in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Una combinazione di sintomi, come agitazione, tremore, mioclono e ipertermia, possono indicare lo sviluppo di questa condizione. In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico. **Iperico.** L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). **Sintomi da sospensione quando si interrompe il trattamento.** I sintomi da sospensione quando si interrompe il trattamento sono frequenti, particolarmente se l'interruzione avviene bruscamente (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, eventi avversi durante l'interruzione del trattamento sono stati osservati nel 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti trattati con placebo. Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e il tasso di riduzione della dose. I disturbi più frequentemente riportati sono vertigini, disturbi sensoriali (compresi parestesie e sensazioni da shock elettrico), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni intensi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere questi disturbi sono di entità lieve o moderata; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità severa. Generalmente i sintomi compaiono entro i primissimi giorni di interruzione del trattamento; tuttavia sono stati anche riportati rari casi di comparsa di questi sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In genere questi sintomi sono auto-limitanti e si risolvono spontaneamente entro due settimane, per quanto in alcuni soggetti possono essere più prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia quindi, quando si interrompe il trattamento con escitalopram, di ridurre gradualmente la dose di farmaco nell'arco di diverse settimane o mesi, secondo le necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2 "Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento"). **Malattia coronarica cardiaca.** A causa della limitata esperienza clinica si raccomanda cautela in pazienti con malattia coronarica cardiaca (vedere paragrafo 5.3). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Interazioni farmacodinamiche. ASSOCIAZIONI CONTROINDICATE: IMAO non selettivi.** Casi di gravi reazioni sono stati riportati in pazienti in trattamento con SSRI in co-somministrazione con inibitori non selettivi delle monoammino-ossidasi (IMAO) ed in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con IMAO (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di escitalopram è controindicata in co-somministrazione con IMAO non selettivi. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile ed almeno un giorno dopo l'interruzione del trattamento con l'IMAO reversibile (RIMA), moclobemide. Prima di iniziare un trattamento con IMAO non selettivi devono passare almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram. **ASSOCIAZIONI NON RACCOMANDATE: Inibitori selettivi delle MAO-A reversibili (moclobemide).** A causa del rischio della sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram e inibitori delle MAO-A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo raccomandato e potenziare il monitoraggio clinico. **ASSOCIAZIONI CHE RICHIEDONO CAUTELA PER L'USO: Selegilina.** In co-somministrazione con selegilina (inibitore MAO-B irreversibile) è richiesta cautela a causa del rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state co-somministrate con il composto racemo citalopram senza problemi. **Medicinali serotoninergici.** La co-somministrazione con farmaci ad azione serotoninergica (esempio tramadolo, sumatriptan ed altri triptani) può causare sindrome serotoninergica. **Medicinali che abbassano la soglia convulsiva.** Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in co-somministrazione con medicinali che abbassano tale soglia (ad esempio antidepressivi triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazine, tiotixeni e butirofenoni), meflochina, bupropione e tramadolo). **Litio, triptofano.** Sono stati riportati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono somministrati insieme a litio o triptofano, pertanto l'uso concomitante di SSRI e di queste specialità medicinali richiede cautela. **Iperico.** L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti iperico (*Hypericum perforatum*) può risultare in un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). **Emorragia.** Quando escitalopram è somministrato con anticoagulanti orali si possono verificare alterazioni dell'effetto anticoagulante. I pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono ricevere un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione all'inizio o all'interruzione della terapia con escitalopram (vedere paragrafo 4.4). **Alcol.** Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e l'alcol. Comunque, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile. **Interazioni farmacocinetiche. Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram.** Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato da CYP2C19. CYP3A4 e CYP2D6 possono contribuire al metabolismo sebbene in misura minore. Il maggiore metabolita S-DCT (escitalopram demetilato) sembra essere parzialmente catalizzato da CYP2D6. La co-somministrazione di escitalopram e omeprazolo 30 mg una volta al giorno (inibitore del CYP2C19) risulta in un incremento moderato delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 50%). La co-somministrazione di escitalopram e cimetidina 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale di moderata potenza) è risultato in un moderato incremento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram (approssimativamente il 70%). Si raccomanda pertanto cautela nell'utilizzarlo in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) o cimetidina. Una riduzione della dose di escitalopram può essere necessaria sulla base del monitoraggio di effetti indesiderati durante il trattamento concomitante. **Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali.** Escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela nel co-somministrare escitalopram con medicinali che vengono metabolizzati prevalentemente da questo enzima e con un indice terapeutico stretto, per esempio, fentanyl, propafenone e metoprololo (quando usati nell'insufficienza cardiaca), o alcuni medicinali che agiscono a livello del sistema nervoso centrale e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6 quali antidepressivi come desipramina, clomipramina, e nortriptina o antipsicotici come risperidone, tiaridina e aloperidolo. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario. La co-somministrazione con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi ad un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati CYP2D6. Studi *in vitro* hanno dimostrato che escitalopram può anche causare una debole inibizione del CYP2C19. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali metabolizzati dal CYP2C19. **4.6 Gravidanza e allattamento. Gravidanza.** Per escitalopram sono disponibili solo limitati dati clinici per quanto riguarda l'esposizione in gravidanza. In studi sulla tossicità riproduttiva effettuati nei ratti con escitalopram, sono stati osservati effetti embriofetotossici, ma nessun aumento dell'incidenza delle malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciprallex non deve essere usato durante la gravidanza a meno che strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di Ciprallex fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza. I seguenti sintomi possono comparire nel neonato dopo l'uso materno di SSRI/SNRI durante gli ultimi periodi della gravidanza: difficoltà respiratorie, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipotonia, iperreflessia, tremore, ittero, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza e difficoltà nel dormire. Tali sintomi possono essere interpretati sia come effetti serotoninergici sia come sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le

complicanze iniziano immediatamente o subito dopo il parto (entro 24 ore). **Allattamento.** Ci si aspetta che escitalopram venga escreto nel latte. Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Sebbene escitalopram abbia dimostrato di non influire sulle funzioni intellettive o sulla performance psicomotoria, i medicinali psicoattivi possono influenzare la capacità di giudizio o d'azione. I pazienti devono essere avvertiti del rischio che possa venire influenzata la loro capacità di guidare autoveicoli o manovrare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Le reazioni avverse si manifestano più frequentemente durante la prima o seconda settimana di trattamento, per poi diminuire d'intensità e frequenza con la continuazione del trattamento. Le reazioni avverse conosciute per gli SSRI e riportate anche con escitalopram, sia negli studi controllati con placebo sia come segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate più sotto secondo classe d'organo e frequenza. Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi e non sono corrette verso placebo. La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), rara (da $\geq 1/10000$ a $\leq 1/1000$), molto rara ($\leq 1/10000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$)	Rara (da $\geq 1/10000$ a $\leq 1/1000$)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emiroipotetico					Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica	
Patologie endocrine					Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito. Aumento dell'appetito			Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Ansia, irrequietezza, sogni anomali Donne e uomini: riduzione della libido Donne: anorgasmia	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacchi di panico, stato confusionale	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni, eventi suicidio-correlati (vedere paragrafo 4.4)	Mania
Patologie del sistema renoso		Insomnia, sonnolenza, vertigini, parestesie, tremore	Disturbi del gusto, disturbi del sonno, sincope	Sindrome serotoninergica	Disinesia, disturbi del movimento, convulsioni
Patologie dell'occhio			Midriasi, disturbi visivi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito		
Patologie cardiache			Tachicardia	Bradicardia	
Patologie vascolari					Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sinusite, stadiglio	Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, stipsi, vomito, secchezza delle fauci	Emorragie gastrointestinali (comprese emorragie rettili)		
Patologie epatobiliari					Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Aumento della sudorazione	Orticaria, alopecia, rash, prurito		Echimosi, angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia			
Patologie renali e urinarie					Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Uomini: disturbi di eiaculazione, impotenza	Donne: metrorragia, menorragia		Uomini: priapismo, galattorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, febbre	Edema		
Esami diagnostici		Aumento del peso	Riduzione del peso		Anomalie dei parametri di funzionalità epatica

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate per la classe terapeutica degli SSRI: irrequietezza psicomotoria/acatisia (vedere paragrafo 4.4) e anoressia. Casi di prolungamento del tratto QT sono stati riportati durante il periodo successivo alla commercializzazione, prevalentemente in pazienti con pre-esistenti disturbi cardiaci. Non è stata stabilita una relazione causale col farmaco. **Sintomi da sospensione quando si interrompe il trattamento.** L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se avviene bruscamente) determina spesso sintomi da sospensione. I sintomi più frequentemente riportati sono: vertigini, disturbi sensitivi (compresi parestesie e sensazioni da shock elettrico), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni intensi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere questi disturbi sono di entità lieve o moderata e autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere di entità severa e/o avere durata prolungata. Si consiglia quindi, quando non è più necessario il trattamento con escitalopram, di sospendere gradualmente il trattamento riducendo progressivamente la dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). **4.9 Sovradosaggio. Tossicità.** I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati e in molti casi si trattava di sovradosaggio di altri farmaci concomitanti. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano assenti o lievi. Casi fatali di sovradosaggio di escitalopram sono stati raramente riportati con il solo escitalopram; nella maggior parte dei casi si trattava di sovradosaggio con più farmaci concomitanti. Sono state assunte dosi di 400 e 800 mg di solo escitalopram senza sintomi di grave entità. **Sintomi.** I sintomi di sovradosaggio osservati nei casi di sovradosaggio con escitalopram sono stati soprattutto di tipo nervoso centrale (da vertigini, tremore, agitazione a vari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), gastrointestinale (nausea/vomito), cardiocircolatorio (ipotensione, tachicardia, prolungamento di tratto QT, aritmie) e idro-elettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia).

Trattamento. Non esiste un antidoto specifico. È necessario mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare

un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Considerare la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e l'utilizzo di carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata appena possibile dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali oltre alle normali misure sintomatiche di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina. Codice ATC: N 06 AB 10. **Meccanismo d'azione.** Escitalopram è un inibitore selettivo del re-uptake della serotonina (5-HT) con alta affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosteroico del trasportatore della serotonina, con un'affinità 1000 volte inferiore. Escitalopram non ha o ha una minima affinità su un numero di recettori inclusi 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, adrenergici α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , recettori istaminergici H₁, colinergici muscarinici, recettori per benzodiazepine e oppioidi. L'inibizione del re-uptake di 5-HT è l'unico probabile meccanismo d'azione in grado di spiegare gli effetti farmacologici e clinici di escitalopram. **Efficacia clinica. Episodi depressivi maggiori.** Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto degli episodi depressivi maggiori in 3 dei 4 studi a breve termine (8 settimane) condotti in doppio cieco e controllati con placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute, 274 pazienti che hanno risposto al trattamento di 8 settimane con escitalopram 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati a continuare il trattamento con escitalopram con lo stesso dosaggio o con il placebo per 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo libero da ricadute significativamente più lungo rispetto a placebo durante le 36 settimane. **Disturbo d'ansia sociale.** Nel trattamento del disturbo d'ansia sociale, escitalopram è risultato efficace sia in 3 studi a breve termine (12 settimane) sia in uno studio della durata di 6 mesi sulla prevenzione delle ricadute in pazienti che hanno risposto al trattamento. L'efficacia di escitalopram 5, 10, 20 mg è stata dimostrata in uno studio dose-finding di 24 settimane. **Disturbo d'ansia generalizzato.** L'escitalopram in dosi di 10-20 mg al giorno è risultato efficace in 4 su 4 degli studi controllati condotti verso placebo. L'insieme dei dati ottenuti da tre studi con disegno simile comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 trattati con placebo mostrano che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% dei pazienti hanno risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1% e il 20,8% dei pazienti sono risultati in remissione sintomatologica. Un effetto sostenuto si è osservato dalla prima settimana di trattamento. In uno studio randomizzato di mantenimento dell'efficacia della durata da 24 a 76 settimane, condotto su 373 pazienti che avevano risposto ad un iniziale trattamento in aperto per 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia da parte di escitalopram alla dose di 20 mg al giorno. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo (il tempo medio per la massima concentrazione (T_{max} medio) è di 4 ore dopo dosi multiple). La formulazione gocce orali, soluzione è bioequivalente a Ciprexal compresse e ci si aspetta che la biodisponibilità assoluta di escitalopram sia di circa 180%, come per il composto racemo citalopram. **Distribuzione.** Il volume apparente di distribuzione (V_d(F)) dopo somministrazione orale è circa 12-26 L/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è inferiore all'80% per escitalopram e per i suoi metaboliti principali. **Biotrasformazione.** Escitalopram è metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. A seguito di dosi multiple le concentrazioni medie dei demetilati e didemetilati metaboliti sono del 28-31% e <5% rispettivamente della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente da CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6. **Eliminazione.** La emivita di eliminazione (t_{1/2}, β) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl_{po}) di circa 0,6 l/min. I metaboliti principali hanno una emivita significativamente più lunga. Si prevede che escitalopram ed i suoi principali metaboliti vengano eliminati attraverso entrambe le vie, epatica (metabolica) e renale, con la maggior parte della dose escreta in forma di metaboliti nelle urine. La farmacocinetica è di tipo lineare. I livelli plasmatici allo steady state sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/l (range 20 a 125 nmol/l) allo steady state vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg. **Pazienti anziani (>65 anni).** Escitalopram sembra eliminato più lentamente negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'esposizione sistemica (AUC) negli anziani è di circa 50% più elevata rispetto ai giovani volontari sani (vedere paragrafo 4.2). **Funzionalità epatica ridotta.** In pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata (Criteri A e B Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione di circa il 60% più alta che nei pazienti con una funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2). **Funzionalità renale ridotta.** Con il composto racemo citalopram è stata osservata una emivita più lunga ed un minor incremento dell'esposizione in pazienti con ridotta funzionalità renale (Cl_{cr} 10-53 ml/min). Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non sono state studiate, ma potrebbero essere elevate (vedere paragrafo 4.2). **Polimorfismo.** È stato osservato che i metabolizzatori lenti, rispetto al CYP2C19, hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più alta rispetto ai metabolizzatori veloci. Nessuna variazione significativa nell'esposizione è stata osservata nei metabolizzatori lenti rispetto al CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2). **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Non è stato effettuato un programma completo di studi preclinici, in quanto gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con citalopram e escitalopram hanno mostrato un profilo simile. Pertanto tutte le informazioni su citalopram possono essere estrapolate ad escitalopram. In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotoxicità sembra correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Concentrazioni plasmatiche di picco a livelli di non effetto erano in eccesso (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di escitalopram era solo di 3/4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Per citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano 6/7 volte più alti dell'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati alla influenza esagerata sulle amine biogene, secondari agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, il meccanismo esatto della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano avere un correlato clinico. In alcuni tessuti è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram, ad esempio polmone, fegato ed epididimo nei ratti. Questi reperti nel fegato e nell'epididimo sono stati ritrovati in seguito ad esposizioni simili a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidosi) negli animali è stato osservato in associazione con molti farmaci cationici anfili. Non è noto se questo fenomeno abbia una qualche rilevanza nell'uomo. Nello studio di tossicità sullo sviluppo dei ratti, sono stati osservati effetti embriotossici (riduzione del peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) per esposizioni, in termini di AUC, in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. Non si sono verificati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Uno studio pre e post natale ha mostrato una sopravvivenza ridotta durante il periodo dell'allattamento per esposizioni in termini di AUC in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Propil gallato, Acido citrico anidro, Etanolo 96%, Sodio idrossido, Acqua depurata. **6.2 Incompatibilità.** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. Dopo l'apertura, la soluzione in gocce orali deve essere utilizzata entro 8 settimane. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Dopo l'apertura, il flacone deve essere conservato ad una temperatura non superiore ai 25 °C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone da 15 ml in vetro scuro con contagocce (polietilene) e con chiusura a prova di bambino (polipropilene). Prezzo: 24,97 €. Classe di rimborsabilità: A. Regime di dispensazione: RR. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** H. Lundbeck A/S - Østlillevej 9 - Copenhagen - Valby - 2500 Danimarca. *Rappresentante legale per l'Italia.* Lundbeck Italia S.p.A. - Via G. Fara, 35 - 20124 Milano **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** "20 mg/ml gocce orali, soluzione" flacone di vetro da 15 ml con contagocce A.I.C. n. 035767654/M **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data di prima autorizzazione: 11 dicembre 2006 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO** Giugno 2007





I luoghi veri non sono mai
segnati in nessuna carta

Herman Melville, *Moby Dick*

A cura di
M. Balestrieri
C. Bellantuono
D. Berardi
M. di Giannantonio
M. Rigatelli
A. Siracusano
R.A. Zoccali
Coordinatore
Alberto Siracusano

M. BALESTRIERI ■ C. BELLANTUONO ■ D. BERARDI
M. DI GIANNANTONIO ■ M. RIGATELLI ■ A. SIRACUSANO ■ R.A. ZOCALI

di **Manuale
PSICHIATRIA**

COORDINATORE ALBERTO SIRACUSANO



PRESENTAZIONE DI MARIO MAJ

Il Pensiero Scientifico Editore
www.pensiero.it

Numero Verde
800-259620



Il Pensiero Scientifico Editore