

**Volterra V. *Psichiatria forense, criminologia, etica psichiatrica*, 3<sup>a</sup> ed. *Trattato Italiano di Psichiatria*, Elsevier Masson, Milano 2005**

Questo volume, il IV della terza edizione del *Trattato Italiano di Psichiatria*, risponde all'esigenza degli specialisti psichiatri di avere un'informazione aggiornata e puntuale in materia di "Psichiatria forense, criminologia ed etica psichiatrica". Con la sua antica esperienza e chiarissima competenza, infatti, il prof. Vittorio Volterra ha coordinato la stesura di un testo che, unendo la fruibilità di un manuale alla specificità di un trattato, fornisce un'organizzazione sistematica e ordinata di materie così complesse e articolate quali sono oggi la psichiatria forense e la criminologia.

Sempre più frequentemente, lo psichiatra è chiamato, nella sua pratica quotidiana, a rispondere a quesiti pertinenti ad aspetti e aree della vita dell'individuo che oltrepassano la sfera della psicopatologia. Inoltre, il medico e in maggior misura lo psichiatra nel loro operare impattano oramai costantemente in obblighi in materia di diritto del malato alla salute, ma anche a una "scelta", che spesso sono contraddittori e non d'interpretazione univoca, la cui inadempienza potrebbe comunque essere interpretata come reato. Il confine tra il diritto alla salute, il consenso informato, oggi molto più articolato rispetto a un passato anche recente, e il diritto del paziente alla scelta della qualità delle terapie possono, in alcuni casi non coincidere e il medico si trova spesso nella condizione di dover dipanare questioni molto complesse e soprattutto di matrice talvolta molto distante dal corpus degli studi medici classici.

Sempre più comune, ad esempio, è la richiesta di tutela legale da parte dei soggetti deboli e in condizioni di disagio, e quindi la necessità di valutare l'entità degli handicap mentali, dei danni biologici psichici ed esistenziali diretti e indiretti, e dei corrispettivi risarcimenti. Inoltre è sempre più incalzante l'esigenza di rispondere adeguatamente alle istanze etiche e deontologiche che presiedono alla nostra attività. Il testo fornisce una risposta chiara ed esaustiva alle domande sempre più numerose degli specialisti investiti da un aumento esponenziale di queste e altre obbligazioni e delle relative responsabilità professionali.

L'interesse crescente degli specialisti psichiatri per molteplici questioni legali che sempre più intervengono nella professione ha indotto l'Istituto del Trattato alla stesura di un volume completamente dedicato. Con questa finalità il prof. Vittorio Volterra, da sempre studioso nonché clinico attento alla comprensione della profondità più nascosta dietro ogni argomento e capitolo delle scienze umane e psichiatriche, ha

affrontato la complessità propria della materia con il rigore di un fine ricercatore e con l'entusiasmo dell'esploratore nel rispetto di tutti gli attori coinvolti.

La stesura del volume è stata condotta da più autori, prestigiosi colleghi, esperti selezionati capaci di affrontare con competenza, equilibrio e chiarezza i temi da trattare. Ciò ha fatto sì che ogni sezione dell'opera sia stata sviluppata con ricchezza e sia finemente aggiornata.

Questa strategia si riconduce alla complessità della nostra materia giuridica. In Italia ai codici civile e penale si affiancano i codici canonico e militare, e inoltre è presente una ricchissima giurisprudenza, formata da sentenze della Corte di cassazione non sempre univoche o della Corte costituzionale, che costituiscono comunque "norma" cui riferirsi. Il testo, infatti, oltre ai risvolti psichiatrici, per adulti e per minori, presenti nei primi due codici, esamina attentamente anche quelli relativi al diritto matrimoniale, rispetto al codice canonico. Inoltre è presente anche una sezione dedicata ai problemi di selezione, di idoneità e alle specifiche patologie post-traumatiche da stress contemplate in relazione al codice militare.

Lo psichiatra, nella sua attività deve adempiere a compiti che possono apparire dicotomici, da un lato volti a garantire a ogni individuo una libertà e un'autonomia pienamente riconosciute dall'altro finalizzati alla tutela della società attraverso il controllo della devianza. Ciò comporta che egli assuma un atteggiamento differente e compia una valutazione altrettanto differente su questioni psicopatologiche specifiche quando siano esaminate da un punto di vista clinico e quando siano esaminate da un punto di vista medico-legale.

Alla luce di queste premesse l'autore ha impostato un indice molto vasto ma definito e finalizzato a fornire al lettore una guida utile, maneggevole da consultare, nella quale trovare, agevolmente, una risposta ai quesiti che più frequentemente si incontrano nella pratica clinica.

Il testo affronta innanzi tutto gli argomenti classici della psichiatria forense: dall'attività del perito alla perizia in ambito penale, dall'imputabilità alla pericolosità sociale; dall'interdizione e inabilitazione all'amministrazione di sostegno; dalla circonvizione di incapace alla valutazione testamentaria; dai comportamenti sessuali devianti ai risvolti penalistici dell'abuso di sostanze; dalla simulazione alla validità delle testimonianze.

Estremamente originale e di particolare interesse è la trattazione dei capitoli relativi a quei temi che, non sono inseriti abitualmente nei manuali o trattati analoghi poiché non considerati canonici, ma si rivelano per contro di rilevante utilità pratica per gli operatori

dei servizi e di viva attualità sul piano psico-sociale. Alcuni di questi temi sono presenti quotidianamente nella cronaca nera come la criminalità organizzata e il sequestro di persona; i *mass murder* e l'omicidio di massa; la vittimologia e lo stupro; lo *stalking*; il doping. Sono stati affrontati altri temi di particolare delicatezza perché coinvolgono, indistintamente, anche fasce di soggetti in età adolescenziale quali le sette religiose; le sette sataniche e il satanismo criminale; la criminalità minorile; l'adozione e l'affidamento; e un altro argomento con risvolti drammatici l'infanticidio e il filicidio. E infine sono stati sviluppati anche temi che coinvolgono intere popolazioni quali il terrorismo e il terrorista suicida; la tortura e la guerra.

Il capitolo dedicato alle misure di sicurezza per il malato che delinque è arricchito dalla visione sul panorama europeo, il cui spaccato è fornito dalla descrizione delle norme legislative vigenti in alcuni paesi europei.

Le normative e le regole imposte dai codici deontologici che regolano la professione medica e psichiatrica e in particolare quella di psicologo e di psicoterapeuta, così come l'attività peritale, sia d'ufficio sia di parte, sono sempre più numerose.

Uno spazio ampio è stato dato ai problemi che riguardano temi estremamente attuali, delicati e carichi di implicazioni giuridiche, quali la responsabilità professionale, gli interventi sui malati non collaborativi, l'uso dei mezzi di contenzione, la compilazione delle cartelle, dei referti e dei certificati, il rispetto della riservatezza, il consenso informato agli esami o alle cure, le regole della sperimentazione, il conflitto di interesse, l'uso politico e discriminatorio della psichiatria necessario per ottemperare alle possibili

richieste dell'assistenza. Puntuale a questo proposito anche il capitolo sui danni iatrogeni sia da farmaci sia da psico o ipnosi terapia.

Inoltre, poiché spesso il clinico che si occupa di salute mentale è sempre più coinvolto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti in cura presso altri specialisti nonché chiamato a occuparsi di problematiche etiche che riguardano la vita e la morte, quali l'aborto, la fecondazione assistita, l'eutanasia, è stato dato ampio spazio agli aspetti normativi relativi alla psichiatria di consultazione.

Ancora, sotto il profilo etico, l'autore ha voluto dedicare una sezione all'impegno che deve guidare la lotta allo stigma e ai pregiudizi che colpiscono coloro che ammalano di un disturbo psichiatrico e i loro familiari.

Il volume presuppone come nella natura dell'Istituto del Trattato Italiano di Psichiatria, un *work in progress*, un aggiornamento costante, necessario per un adeguamento alle continue modificazioni delle norme e ai riflessi conseguenti che queste possono indurre sull'operatività psichiatrica. La stesura dell'opera a più mani può conferire talora al testo una certa disomogeneità, mentre la sovrapposizione di alcuni capitoli riguardanti argomenti simili trattati con modalità differente potrebbe dare l'impressione di una certa ridondanza e/o di alcune contraddizioni, ma dall'altra parte il confronto tra punti di vista divergenti e valutazioni diverse costituisce una fonte di arricchimento e di ulteriore riflessione.

*Maria Careda*

*S.P.D.C. DAI Salute Mentale  
Azienda Policlinico Umberto I  
Sapienza Università di Roma*



*Titolo:* Psichiatria forense, criminologia ed etica psichiatrica

*Autore:* Vittorio Volterra

*Editore:* Elsevier, Masson

*Data di pubblicazione:* 2005

*Collana:* Trattato Italiano di Psichiatria

*Pagine:* 967

*Prezzo:* 131,00 Euro

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

## In This Issue

A62

## Perspectives

### Editorials

- 375 **Lessons From Each Drug Trial**  
Stephen R. Marder Audio
- 377 **Great(er) Expectations**  
John Laurie O
- 380 **Is Compulsive Hoarding a Genetically and Neurobiologically Discrete Syndrome? Implications for Diagnostic Classification**  
Sanjaya Saxena
- 385 **Neuronal Dysfunction and Schizophrenia Symptoms**  
Robert Freedman Audio
- 391 **Issues for DSM-V: Incorporating Patients' Subjective Experiences**  
Heath H. Ferguson, Amy Davidson, and John S. Strasser

### Reviews and Overviews

- 393 **The Effectiveness of Assertive Community Treatment for Homeless Populations With Severe Mental Illness: A Meta-Analysis**  
Craig M. Caldwell and William S. Bender GME

### Introspections

- 400 **Training Day**  
Muriela Vasa

### Treatment in Psychiatry

- 402 **Schizophrenia and Co-Occurring Substance Use Disorder**  
Alan I. Green, Robert L. Drake, Mary K. Brunette, and Douglas L. Dixon GME Audio

### Clinical Case Conference

- 409 **Voluntarism in Consultation Psychiatry: The Forgotten Capacity**  
Cynthia M.A. Leppert and Christopher Abbott

### Images in Psychiatry

- 414 **F.J. Gall and the Phrenological Movement**  
Lorenzo Liviatus-Aldana, Luis Rojas-Moreno, and María Sierra-SanMiguel

### New Research

### Articles

- 415 **Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia After Discontinuing Perphenazine: A CATIE Study**  
T. Scott Stroup, Jeffrey A. Lieberman, Joseph P. Mulsroy, Marvin S. Swartz, Sonia M. Davis, George A. Capuano, Robert A. Rosenheck, Richard S.L. Keefe, Alexander L. Miller, Irving Deitz, and John K. Hsiao for the CATIE Investigators Audio
- 420 **Effects of Antipsychotic Medications on Psychosocial Functioning in Patients With Chronic Schizophrenia: Findings From the NIMH CATIE Study**  
Marvin S. Swartz, Diana O. Perkins, T. Scott Stroup, Sonia M. Davis, George Capuano, Robert A. Rosenheck, Fred Kohnen, Mark H. Moses, Richard S.L. Keefe, Joseph P. Mulsroy, John K. Hsiao, and Jeffrey A. Lieberman for the CATIE Investigators GME Audio
- 437 **Cognitive Training for Supported Employment: 2-3 Year Outcomes of a Randomized Controlled Trial**  
Susan R. Marder, Kim J. Mueser, Karin Heidman, Rosemarie Wolfe, and Aysia Paskaus Audio
- 442 **Visual Attention Circuitry in Schizophrenia Investigated With Oddball Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging**  
Rachel E. Gur, Bruce I. Turetsky, James Loughhead, Wendy Snyder, Christian Kohler, Marc Elliott, Kamaprasad Prafvanchi, Daniel Ragland, Warren B. Bilker, Steven J. Siegel, Stephen J. Kantos, Steven L. Arnold, and Robert E. Gur Audio
- 450 **Aberrant "Default Mode" Functional Connectivity in Schizophrenia**  
Abigail C. Garrity, Godfrey D. Pearlson, Kristen M. German, Dan Lloyd, Scott A. Gelb, and Vince D. Calhoun Audio

- 458** **Synch Before You Speak: Auditory Hallucinations in Schizophrenia**  
Jodi H.M. Ford, Brian J. Roach,  
William C. Faustman, and Daniel H. Mathalon Audio
- 467** **A Diffusion Tensor Imaging Study of Fasciculi in Schizophrenia**  
Siddhanta S. Sengil, Richard A. Kanaan,  
Xavier A. Chitria, Owen O'Dale, Derek K. Jones,  
Sophia Frangou, Steven C.R. Williams,  
Robert J. Howard, Carole J. Barker,  
Robert M. Murray, and P. TP McGuire Audio
- 474** **The Neural Substrates of Impaired Prosodic Detection in Schizophrenia and Its Sensorial Antecedents**  
David I. Leitman, Matthew J. Heptman,  
John J. Foxe, Erica Sacchetti, Glenn R. Wyllie,  
Jay Nierenberg, Maria J. Brazikowski, Kelvin O. Lim,  
and Daniel C. Javitt Audio
- 483** **Reduced Sleep Spindle Activity in Schizophrenia Patients**  
Fabio Ferranti, Robt Huber, Michael J. Peterson,  
Marcello Massimini, Michael Murphy,  
Brady A. Kleeber, Adam Watson, Julio Dria,  
and Guiseppe Tononi Audio
- 493** **Significant Linkage to Compulsive Hoarding on Chromosome 14 in Families With Obsessive-Compulsive Disorder: Results From the OCD Collaborative Genetics Study**  
Jack Samuels, Yin Yao Sengul, Marco A. Cradoc,  
Virginia L. Willour, G. Joseph Bannoni,  
Benjamin D. Greenberg, James A. Knowles,  
James L. McCracken, Scott L. Rauch, Dennis L. Murphy,  
Ying Wang, Anthony Pinto-Ache, J. Hyer,  
John Nurnberger, David L. Pauls, Benjamin G. Cullen,  
Steven A. Rasmussen, Radford Holmboe-Said,  
David Valle, Kung-Yee Liang, Mark A. Kiddle,  
and Gerald Nestadt
- 500** **Shame and Implicit Self-Concept in Women With Borderline Personality Disorder**  
Nicolas Busch, Klaus Lieb, Ines Götter,  
Christiane Hermann, Hirsabeth Schramm,  
Harald Richter, Ulrike A. Jaeger, Patrick W. Corrigan,  
and Martin Bohus
- 509** **Pretrauma and Posttrauma Neurocognitive Functioning and PTSD Symptoms in a Community Sample of Young Adults**  
Ruth A. Parslow and Anthony F. John

### Brief Reports

- 516** **Performance on a Virtual Reality Spatial Memory Navigation Task in Depressed Patients**  
Neda F. Gould, M. Kathleen Holmes,  
Bryan D. Fennie, David A. Luckenbaugh,  
Daniele S. Pines, Todd D. Gould, Neil Burgess,  
Hussein K. Manji, and Carlos A. Zarate, Jr

- 519** **Effect of Memantine on Cue-Induced Alcohol Craving in Recovering Alcohol Dependent Patients**  
Letycia M. Krupitsky, Olga Neznamova,  
Dmitry Kozlov, Andrey M. Burakov,  
Tatiana Uidenko, Tatyana Komarova,  
Marina Isov, Anton Zespalov, Tatiana M. Slevina,  
Alexander A. Terimenko, Irina L. Petroski,  
Brian Pittman, Kalitza Gueorguieva,  
Edwin L. Zwartau, and John F. Krystal

## Communications and Updates

### Letters to the Editor

- 524**
- 529** Correction: In the book review "Treating and Preventing Adolescent Mental Health Disorders: What We Know and What We Don't Know, A Research Agenda for Improving the Mental Health of Our Youth" (164:177-178)
- 529** Correction: In the article "Controlled Trials of Natural Let's Breathe Simulators and Negative Air Ionization for Seasonal Affective Disorder" (168:2128-2135)
- 529** Correction: In the letter "Deepened Prefrontal Myelination in Schizophrenia" (162:1221-1226)
- 579** Correction: In the article "A Randomized Controlled Clinical Trial of Psychoanalytic Psychotherapy for Panic Disorder" (164:260-272)
- 529** Correction: In the editorial "Refining the Boundaries of Childhood Bipolar Disorder" (164:103-106)

### Book Forum

- 530**
- 533** Books Received

### Other Items of Interest

- 534** Continuing Medical Education
- A20** How to Activate Your Online Subscription
- A21** Officers of the American Psychiatric Association
- A39** *The British Journal of Psychiatry* contents (February 2007)
- A40** *Psychological Medicine* contents (February 2007)
- A49** Residents' Journal
- A50** Calendar
- A70** Index to Advertisers

Audio tracks for this CME course are available as downloadable mp3 files available at [ajpp.psychiatryonline.com](http://ajpp.psychiatryonline.com)

CME: a course covering the content of this article is available online for paid subscribers to the AJF CME Course Program

CONTENTS continued on p. A63

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

## In This Issue

A38

### Perspectives

#### Editorials

- 337 **Longitudinal Course of Pediatric Bipolar Disorder**  
Joris B. van der Ende Audio
- 340 **What Have We Learned About the Neurobiology of Major Depression?**  
María A. Oquendo and Benjamin N. Pincus Audio
- 343 **Can't Get Enough of That Dopamine**  
Bruce M. Cohen and William A. Carlezon, Jr.
- 347 **Inroads to Mechanisms of Disease in Child Psychiatric Disorders**  
Wendy R. Kates

#### Special Article

- 352 ***Furor Therapeuticus*: Benjamin Rush and the Philadelphia Yellow Fever Epidemic of 1793**  
Ivan Eisensberg

#### Images in Neuroscience

- 356 **Fragile X Syndrome: Molecular Mechanisms of Cognitive Dysfunction**  
Gruberly Tubert

#### Reviews and Overviews

- 357 **Psychiatric Disorders: A Conceptual Taxonomy**  
Peter Zandi and Kenneth S. Kendler

#### Intrusions

- 366 **Hematite**  
Lorenzo F. Cifino

#### Treatment in Psychiatry

- 368 **Lifting the Veil on Trichotillomania**  
Samuel R. Chamberlain, Tara Menzies, Barbara J. Sahakian, and Naomi A. Fineberg  
CME Audio

#### Clinical Case Conference

- 575 **A Genetic Etiology of Pervasive Developmental Disorder Guides Treatment**  
Marjorie Solomon, David J. Essi, Susan Chiu, Rauli Hagaman, and Robert E. Hendren Audio

#### Images in Psychiatry

- 581 **The Lunatic Asylum on Blackwell's Island and the New York Press**  
Sara Rhee, Scott Dixon, and George J. Makris

### New Research

#### Articles

- 582 **Twelve-Month Outcome of Adolescents With Bipolar Disorder Following First Hospitalization for a Manic or Mixed Episode**  
Melissa B. DelBello, Dennis Hansman, Jacob M. Adler, David E. Herk, and Stephen M. Stroup  
CME Audio
- 591 **A Randomized Controlled Trial of Family Therapy and Cognitive Behavior Therapy Guided Self-Care for Adolescents With Bulimia Nervosa and Related Disorders**  
Lizka Schmidt, Sally Lee, Jennifer Beeschen, Sarah Atkins, and Trevaia Perry  
Suzanne Wiers, Paul Robinson, Rebecca Murphy, Sackie Neville, and Johnson-Tabane, Matt Jenkins, Susie Frost, Liz Dodge, Marc Kennefritz, and Ivan Eisler
- 599 **Neural Responses to Happy Facial Expressions in Major Depression Following Antidepressant Treatment**  
Cynthia H.Y. Fu, Steve C.R. Williams, Michael J. Richman, John Suckling, Jinun Kim, Anthony J. Cleare, Nicholas D. Walsh, Martina I. Mitterschiffthaler, Chris M. Andrew, Emilio Merlo Pih, and Edward T. Bullmore  
CME Audio
- 608 **Neural Evidence for Enhanced Error Detection in Major Depressive Disorder**  
Dezhi L. Chiu and Patricia J. DeJin Audio
- 617 **Increased Waking Salivary Cortisol Levels in Young People at Familial Risk of Depression**  
Zula N. Mermie, Catherine J. Harmer, and P. T. P. J. Cohen Audio

**622 Amphetamine-Induced Dopamine Release: Markedly Blunted in Cocaine Dependence and Predictive of the Choice to Self-Administer Cocaine**

Diana Martinez-Rajski, Navendu J. Richard, W. Edwin, Mark S. Stein, Dah-Ren Hwang, Alegra Belli, Yoon H. Jung, Thomas R. Conner, Marlan W. Fischman, Herbert D. Kleber, and Marc Laruelle

**630 Adverse Subjective Experience With Antipsychotics and Its Relationship to Striatal and Extrastriatal D<sub>2</sub> Receptors: a PET Study in Schizophrenia**

Romina Mizrahi, Pooni Rajan, Omer Agil, Amir Gali, David C. Marmor, Robert B. Zipursky, and Sanjiv Sabarwal

**638 Fronto-Striatal Overactivation in Euthymic Bipolar Patients During an Emotional Go/NoGo Task**

Michele Westa, Josselin Houenou, Marie-Laure Paléa-Martinez, Sylvie Berthoz, Eric Azizov, Marion Labye, and Jean-Luc Martinot

**647 Cerebellar Development and Clinical Outcome in Attention Deficit Hyperactivity Disorder**

Susan Mackie, Philip Shaw, Rachel Thomas, Ron Peterson, Deanna K. Gioia, Tim E. Hughes III, Wendy S. Sharp, Jay N. Giedd, and Judith L. Rapoport

**656 A Quantitative Trait Locus Analysis of Social Responsiveness in Multiplex Autism Families**

Jacqueline A. Powell, Abel Lu, Dita M. Caron, Richard D. Todd, Julie N. Constantino, and Daniel H. Geschwind

**663 Risk Factors for the Emergence of Psychotic Disorders in Adolescents With 22q11.2 Deletion Syndrome**

Dora Gerhoffer, Carl Feinstein, Tracy Thompson, Eugene Chu, Lauren Perleman, F. on Van Steen, Howard Konec, Stephen Eliez, and Allan L. Reiss

**Brief Reports**

**670 The Effects of an Indigenous Muscarinic Drug, Betel Nut (*Areca catechu*), on the Symptoms of Schizophrenia: A Longitudinal Study in Palau, Micronesia**

Roger J. S. Liaw, Sylvia Amara, Calisto Otta, Wayne Miles, and Robert Kiyil

**674 Confirmation That a Specific Haplotype of the Dopamine Transporter Gene Is Associated With Combined-Type ADHD**

Philip Asherson, Keeley Brookes, Barbara Franke, Wu Chen, Michael Gill, Richard E. Lusten, Ian Burtislar, Tobias Banaschewski, Edmund Sonuga-Barke, Jacques Biederg, Iris Manor, Ana Miranda, Robert D. Oades, Heribert Roeyers, Arndt Rothenberger, Joseph Sergeant, Hans-Christoph Steinhausen, and Stephen V. Faraone

**Communications and Updates**

**Letters to the Editor**

678

**Book Forum**

685

689 Books Received

**Other Items of Interest**

690 Continuing Medical Education

A11 Officers of the American Psychiatric Association

A24 Calendar

A37 *The British Journal of Psychiatry* contents (March 2007)

A38 *Psychological Medicine* contents (March 2007)

A48 How to Activate Your Online Subscription

A50 Residents' Journal

A65 Index to Advertisers

**Cover**

Brain development of children and adolescents and the environmental factors that impact development are featured on this month's cover. Maciej et al. (p. 647) provided magnetic resonance images (left and right) from their study of cerebellar volumes in children with ADHD. De Bello et al. (p. 682) examined the 12-month outcome of bipolar adolescents following initial hospitalization for a manic or mixed episode. Original drawings of the subjects and synapses (printed) are by Neil P. M. Ia, B.S., Research Assistant, Division of Bipolar Disorders Research, University of Cincinnati College of Medicine. Cover design by Jason Glance.



Audio version of *22q11.2* is available as a podcast file available at [ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org).

CME article covering the manuscript in this article is available online for purchase access to the AD/CMF Course Program.

# ARCHIVES

OF

## GENERAL PSYCHIATRY

MARCH 2007 VOLUME 64, NUMBER 3 PAGES 267-398

### ART AND IMAGES IN PSYCHIATRY

**The Agony Clinic** 270  
James C. Burke, MD

### COMMENTARY

**Science and Torture** 273  
Susan E. Miller, MD

### ORIGINAL ARTICLES

**Torture vs Other Cruel, Inhuman, and Degrading Treatment: Is the Distinction Real or Apparent?** 277  
Nolan Bushnell, MD, PhD,  
Scott Litman, PhD,  
Christina Linsinger, MD

**Relationship of Imprecise Corollary Discharge in Schizophrenia to Auditory Hallucinations** 286  
Robert D. Dworkstauband, PhD,  
Larsen S. Marder, MD, PhD,  
John P. Nolan, PhD, Max Gray, BA,  
William D. Lucey, MD, PhD,  
Michael Reed, PhD

**Brain Volumes in Relatives of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis** 297  
Walter K. M. Lee, MD, André Aleman, PhD,  
Wanda Cahn, MD, PhD, Ulrike Gieddus, PhD, PhD,  
Rolf S. Kahn, MD, PhD

**Prevalence and Distribution of Major Depressive Disorder in African Americans, Caribbean Blacks, and Non-Hispanic Whites: Results from the National Survey of American Life** 305  
David R. Williams, PhD, Dexter M. Gennings, PhD,  
Carol N. Nijharra, PhD, Kenneth Koenig, MD,  
Jemie M. Anderson, MSW, Julie Swannan, MS,  
James S. Jackson, PhD

**Anxiety and Comorbid Measures Associated With PTSD** 318  
Nasser R. Wiege, PhD, Michael R. James, PhD,  
Steven J. Mark, PhD, Matthew Nelson, PhD,  
Cavin Andrews, MD, PhD, MEd,  
David P. Sulzberg, MD, PhD, MEd,  
Crista W. Metzger, PhD, Suzanne J. Bradley, PhD,  
Andrew Blum, PhD, MD, Nicholas C. Zanis, PhD

### REVIEW

**The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression** 327  
Seth W. Porges, MD,  
Charles B. Saperoff, MD, PhD

### ORIGINAL ARTICLES

**Prediction From Low Birth Weight to Female Adolescent Depression: A Test of Competing Hypotheses** 338  
Tinghan Jane Costello, PhD,  
Caren Worthman, PhD,  
Michael Fromm, PhD,  
Adrian Angold, MEd, PhD

**Death by Unnatural Causes During Childhood and Early Adulthood in Offspring of Psychiatric Inpatients** 345  
Roger T. Webb, MS, Andrew R. Parker, PhD,  
Loth Appley, MD, Preben B. Mortensen, DrMedSci,  
Kathryn M. Axel, PhD

**Serotonin Receptor 2A Gene and the Influence of Childhood Maternal Nurture on Adulthood Depressive Symptoms** 356  
Merleaux-Journe, MA, MSc, ScD,  
Lisa Palomangas de Vries, PhD,  
Mina Kivimäki, PhD, Sampsa Anttonen, PhD,  
Merja Laksy, PhD, Rikku Luoma, PhD,  
Teemu Lehtimäki, MD, PhD

**Proximal Cognitive Ability and Risk for Posttraumatic Stress Disorder: A Twin Study** 361  
Walter J. Rutter, PhD, Kristian C. Jensen, PhD,  
Lorenz Hacke, PhD, Sherril Purcell, PhD,  
Beth A. Cook, MA, Carol B. Frantz, PhD,  
Jing J. Zhang, MD, PhD, Michaela Lysen, PhD

**Association of a Functional Polymorphism in the  $\mu$ -Opioid Receptor Gene With Alcohol Response and Consumption in Male Mexican Mestizos** 369  
Christina S. Barr, PhD, PhD,  
Heinrich Schmidt, PhD, Stephen C. Lindell, BS,  
Scott A. Lukas, PhD, David Goldstein, MD,  
Svetlana Suoni, PhD, Lee Higley, PhD,  
Michael Knight, MD, PhD



# ARCHIVES

OF

## GENERAL PSYCHIATRY

APRIL 2007 VOLUME 64, NUMBER 4 PAGES 398-498

### ART AND IMAGES IN PSYCHIATRY

- The Art Critic** 398  
James C. Daviss, MD

### ORIGINAL ARTICLES

- Magnetic Resonance Imaging of the Thalamus and Adhesio Interthalamica in Twins With Schizophrenia** 401  
Mirna Faraone, PhD;  
Marco Faraone, MSc, MRCPsych;  
Sabine Lesch, PhD;  
Kajetan Matysiak, MD, PhD;  
Mandy E. van Tolzen, PhD;  
Nadine Marsisch, MSc;  
Wolfgang Paul, PhD;  
Krisa Schatz, MSc;  
Timothy Torgerson, PhD;  
Nadia Davatz, MRCPsych;  
Emily Schubert, MSc;  
Philip E. McGuire, MD, PhD, MRCPsych;  
Robert M. Murray, MD, DSc

- Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism With Reduced Hippocampal Volumes in Major Depression** 410  
Thomas Frodl, MD, Cornelia Schone, MD,  
Nicola Schmitz, MD, Christine Bern, MD,  
Thomas Döpfner, MD, Peter Zol, PhD,  
Ronald Brückner, MD,  
Rainer Koppert, MD,  
Brigitte König, MD,  
Karin Maria Bees, MD,  
Stefan Singer-Mahler, MD,  
Frank Heisenhuth, MD

- Psychosocial Treatments for Bipolar Depression: A 1-Year Randomized Trial From the Systematic Treatment Enhancement Program** 419  
David J. Miklowitz, PhD,  
Susan L. W. Otto, PhD, Ellen Fennell, PhD,  
Steven A. Werry-Harrington, PhD,  
Stephen R. Wisniewski, PhD, Jane N. Kasper, PhD,  
Andrew A. Nierenberg, MD,  
Joseph W. Calabrese, MD,  
Laura A. Stangor, MD, Nicole Cypke, MD,  
Vicki Doucet, MS, Joh M. Coughlin, PhD,  
Brian R. Ruffalo, PhD, Michael E. Thase, MD,  
Gary S. Nash, MD

- Extending the Bereavement Exclusion for Major Depression to Other Losses: Evidence From the National Comorbidity Survey** 433  
James C. Wittgold, PhD, DSW,  
Mark A. Schumm, PhD,  
Michael B. First, MD,  
Alan V. Horwitz, PhD

### META-ANALYSIS

- Second-Generation Antipsychotic Agents in the Treatment of Acute Mania: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials** 442  
Anand S. Dandi, MD,  
Frank Gerard Pajonk, MD, PhD,  
Najim Latif, MD, PhD

### ORIGINAL ARTICLES

- Parenting and Adolescent Antisocial Behavior and Depression: Evidence of Genotype  $\times$  Parenting Environment Interaction** 457  
Mark T. Feunoy, PhD,  
Laura M. M. Egan, PhD,  
Jesse A. Reid-Henry, PhD,  
David S. S. MD,  
E. Mark Rothengatter, PhD

- Impact of Publicity Concerning Pediatric Suicidality Data on Physician Practice Patterns in the United States** 466  
Charles B. Swerloff, MD, PhD, Anne Kishor, MD,  
Marilyn S. Kaler, MD, Donald S. Clinchy, MD,  
Susan E. Lendota, BA, Elizabeth Cascone, MEd,  
Ingo Stephenson, MD, Alan F. Beckenberg, MD

- Prediction of Differential Adult Health Burden by Conduct Problem Subtypes in Males** 476  
Candace L. Odgers, PhD,  
Andreas Faraone, PhD,  
Jonathan M. Biederman, MD,  
Nigel Dickson, MD,  
Robert J. Horsey, MD,  
Ronald M. Langner, BA,  
Suzie London, PhD,  
Aleksandra M. Sauer, PhD,  
W. Murray Thomson, PhD,  
Gene A. Golter, PhD

Race, Ethnicity, and the Use of Services  
for Mental Disorders: Results From  
the National Survey of American Life

David W. Neighbors, PhD,  
Chapel Hill, NC;  
David S. Williams, PhD,  
Raleigh, NC, MD;  
Robert Joseph Taylor, PhD,  
San Francisco, Calif.;  
Wynian Turner, MS,  
James S. Jackson, PhD

487

Smoke in Young Adults Who Abuse  
Amphetamines or Cocaine:  
A Population-Based Study  
of Hospitalized Patients

Arthur N. Winters, MD,  
Susan McBride, RN, PhD,  
Robert W. Gibby, MD

497

CORRECTION

Error in Date in: About the Cover 302

REGULAR DEPARTMENTS

This Month in Archives of General Psychiatry 397

Classified Advertising 303

Journal Advertising Index 303

Contact Information 303

Instructions for Authors and the author and  
subject indexes are available on our Web site:  
<http://www.archgenpsychiatry.com>.  
If you do not have access to the Web, contact  
Francis MacNeil at (617) 855-2170.

About the Cover

Norman Rockwell (1894-1978), American. Cover im-  
age: *The ABC's*, 1955. Oil on canvas, 39.5 x 50.25 in.,  
©1955 SEPS. Licensed by Curtis Publishing Co, Indi-  
anapolis, Ind. All rights reserved (<http://www.curtispublishing.com>).  
Images appearing in the "Autism  
Changes in Prevalence" article: *Children from 1842*,  
1842. Oil on canvas, 43.75 x 35.5 in., ©1943 SEPS. Licensed  
by Curtis Publishing Co, Indianapolis, Ind. All rights re-  
served (<http://www.curtispublishing.com>).  
*Strained Child*,  
1959. Oil on canvas, 45 x 43 in., ©1959 SEPS. Licensed  
by Curtis Publishing Co, Indianapolis, Ind. All rights re-  
served (<http://www.curtispublishing.com>).

**1 DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ SOLIAN 200 mg COMPRESSE - SOLIAN 400 mg COMPRESSE RIVESTITE. 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa contiene: **SOLIAN 200 mg COMPRESSE:** Principio attivo: amisulpride 200 mg. Ogni compressa rivestita contiene: **SOLIAN 400 mg COMPRESSE RIVESTITE:** Principio attivo: amisulpride 400 mg. Per gli eccipienti vedere sez. 6.1. **3 FORMA FARMACEUTICA SOLIAN 200 mg COMPRESSE:** 30 compresse divisibili dosate a 200 mg di principio attivo, per uso orale. **SOLIAN 400 mg COMPRESSE RIVESTITE:** 30 compresse rivestite divisibili dosate a 400 mg di principio attivo, per uso orale. **4 INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Solian è indicato per il trattamento dei disturbi psicotici acuti e cronici nei quali i sintomi positivi (come delirio, allucinazione, disturbi del pensiero) e/o sintomi negativi (come appiattimento dell'affettività, ritiro emotivo e sociale) sono prevalenti, includendo pazienti caratterizzati da sintomi negativi predominanti. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Negli episodi psicotici acuti si raccomanda dosi comprese fra 400 e 800 mg/die. In alcuni pazienti la dose giornaliera può essere aumentata fino a 1200 mg/die. La sicurezza d'impiego di dosi superiori a 1200 mg/die non è stata valutata in modo definitivo; tali dosaggi sono pertanto sconsigliati. Non è richiesto un incremento progressivo della dose all'inizio del trattamento con SOLIAN. Le dosi devono essere adattate secondo la risposta individuale. **Nei pazienti con sintomi misti positivi e negativi,** le dosi devono essere adattate per ottenere il controllo ottimale dei sintomi positivi. La terapia di mantenimento deve essere stabilita individualmente sulla base della dose minima efficace. **In pazienti caratterizzati da sintomi negativi predominanti** sono raccomandate dosi comprese tra 50 e 300 mg/die. Le dosi devono essere adattate secondo la risposta individuale. Per dosi di SOLIAN superiori a 400 mg la somministrazione deve essere suddivisa in due assunzioni giornaliere. **Pazienti anziani:** SOLIAN deve essere impiegato con particolare attenzione per il possibile rischio di ipotensione o sedazione. **Solian è controindicato nei bambini fino alla pubertà,** non essendone stata ancora accertata la sicurezza d'impiego. **Insufficienza renale:** l'amisulpride viene eliminata per via renale. Nell'insufficienza renale il dosaggio deve essere ridotto alla metà in pazienti con clearance della creatinina compresa fra 30 e 60 ml/min e ad un terzo in pazienti con clearance della creatinina compresa tra 10 e 30 ml/min. Poiché non vi è esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min) si raccomanda particolare cautela in questi pazienti (vedere sez. 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). **Insufficienza epatica:** non dovrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio dal momento che il farmaco viene scarsamente metabolizzato. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo, o uno qualsiasi degli eccipienti ed a sostanze strettamente correlate. Concomitanza di tumori prolattino-dipendenti come ad esempio i prolattinomi dell'ipofisi e i tumori mammari. Feocromocitoma. Bambini fino alla pubertà. Gravidanza e allattamento. In donne in età fertile che non usino adeguati mezzi contraccettivi. (vedere sez. 4.6 "Gravidanza e allattamento"). Associazione con i seguenti farmaci, per la possibile insorgenza di torsioni di punta: • antiaritmici di classe la quali chinidina, disopiramide; • antiaritmici di classe III quali amiodarone, sotalolo; • altri farmaci quali bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, eritromicina e.v., vincamina e.v., halofantrina, pentamidina, sparfloxacin. Associazione con levodopa (Vedere sez. "Interazioni"). **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso** Come con altri farmaci neurolettici, può manifestarsi un insieme di sintomi denominato sindrome neurolettica maligna, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità del sistema autonomo e CPK elevata. In caso di ipertermia, in modo particolare quando le dosi giornaliere sono elevate, si consiglia di sospendere la somministrazione di qualunque farmaco antipsicotico, compreso amisulpride. Amisulpride viene eliminato per via renale. In caso di grave insufficienza renale la dose deve essere ridotta e si consiglia di prescrivere un trattamento intermittente (vedere sez. 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Amisulpride può abbassare la soglia epilettogena. Pertanto i pazienti con anamnesi positiva per episodi epilettici dovranno essere controllati attentamente durante la terapia con amisulpride. Come per tutti i farmaci neurolettici, amisulpride deve essere usato con particolare cautela nei pazienti anziani per il possibile rischio di ipotensione o sedazione. Come nel caso di altri dopamino-antagonisti, è richiesta particolare cautela nella prescrizione di Amisulpride in pazienti parkinsoniani, in quanto il farmaco può causare un peggioramento della malattia. Amisulpride deve essere utilizzato soltanto quando il trattamento neurolettico non può essere evitato. La soluzione orale non deve essere bevuta in un liquido che contiene alcol. In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Solian deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke. Prolungamento dell'intervallo QT Amisulpride determina un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Tale effetto, che può aumentare il rischio di aritmie ventricolari gravi, quali torsioni di punta, è accresciuto dalla preesistenza di bradicardia, ipokaliemia, intervallo QT prolungato congenito o acquisito. Prima della somministrazione e, se possibile, in funzione dello stato clinico del paziente, si raccomanda il monitoraggio dei fattori che potrebbero favorire l'insorgenza di tale disturbo del ritmo: • bradicardia inferiore a 55 battiti al minuto; • ipokaliemia; • intervallo QT prolungato congenito; • trattamento in corso con farmaci in grado di indurre marcata bradicardia (<55 bpm), ipokaliemia, diminuzione della conduzione intracardiaca o prolungamento dell'intervallo QTc (vedere sez. 4.5). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** **Associazioni controindicate** Farmaci in grado di provocare torsioni di punta: • antiaritmici di classe Ia, quali chinidina, disopiramide; • antiaritmici di classe III, quali amiodarone, sotalolo; • altri farmaci quali bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, eritromicina e.v. vincamina e.v., halofantrina, pentamidina, sparfloxacin. Levodopa: antagonismo reciproco degli effetti tra levodopa e neurolettici. **Associazioni sconsigliate** Amisulpride, può aumentare gli effetti centrali dell'alcol. **Associazioni che richiedono precauzione** Farmaci che aumentano il rischio di torsioni di punta: • farmaci che inducono bradicardia: beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio quali diltiazem e verapamil, clonidina, guanfacina; digitalici. • farmaci che provocano ipokaliemia, diuretici ipokalemi, lassativi stimolanti, amfotericina B e.v., glicocorticoidi, tetracosactidi. L'ipopotassiemia deve essere corretta. • neurolettici quali pimozide, aloperidolo, antidepressivi imipraminici, litio. **Associazioni da considerare con attenzione** • Farmaci depressivi del SNC compresi narcotici, anestetici, analgesici, sedativi anti-istaminici H1, barbiturici, benzodiazepine e altri farmaci ansiolitici, clonidina e derivati; • Farmaci anti-ipertensivi e altri preparati ipotensivi. **4.6 Gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Negli animali, l'amisulpride non ha evidenziato una tossicità diretta sulla funzione riproduttiva. È stato osservato un calo di fertilità legato agli effetti farmacologici del farmaco (effetto mediato della prolattina). Non sono stati osservati effetti teratogeni. L'innocuità di amisulpride durante la gravidanza non è stata accertata nella specie umana. Pertanto se ne sconsiglia l'uso in gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi i rischi potenziali. **Allattamento** Non è noto se amisulpride venga escreto nel latte materno; pertanto l'uso durante l'allattamento al seno è controindicato. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:** Anche quando impiegato secondo quanto raccomandato, SOLIAN può influenzare l'attenzione e quindi compromette la capacità di guidare autoveicoli o di utilizzare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** I seguenti effetti collaterali sono stati osservati in

studi clinici controllati. Si deve notare come in alcuni casi può essere difficile distinguere gli eventi avversi dai sintomi della sottostante malattia. **Eventi avversi comuni (5-10%)** Insonnia, ansia, agitazione. **Eventi avversi meno comuni (0,1-5%)** Sonnolenza, disturbi gastrointestinali come stipsi, nausea, vomito, secchezza delle fauci, dispepsia. **Come con altri neurolettici:** Amisulpride causa un aumento dei livelli di prolattina plasmatica reversibili dopo la sospensione del farmaco. Tale aumento può essere associato alla comparsa di galattorrea, amenorrea, ginecomastia, mastodinia, disfunzione orgasmica e impotenza. Durante la terapia con amisulpride può verificarsi aumento ponderale. Può comparire distonia acuta (torcicollo spasmodico, crisi oculogire, trisma), che reagisce con la somministrazione di un farmaco antiparkinson, anche senza sospendere la terapia con amisulpride. Possono comparire sintomi extrapiramidali come: tremore, rigidità, ipocinesia, ipersalivazione, acatisia. Questi sintomi sono generalmente lievi ai dosaggi ottimali e parzialmente reversibili con la somministrazione di farmaci antiparkinson, anche senza la sospensione di amisulpride. L'incidenza di sintomi extrapiramidali, correlata alla dose, rimane estremamente bassa nel trattamento di pazienti con sintomi negativi predominanti, a dosi comprese fra 50 e 300 mg/die. È stata riportata discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici involontari prevalentemente a carico della lingua e/o del viso, solitamente in seguito a somministrazione protratta di SOLIAN. Il trattamento con farmaci antiparkinson è inefficace o può indurre l'aggravamento dei sintomi. Sono stati occasionalmente riportati ipotensione e bradicardia, così come casi isolati di prolungamento dell'intervallo QT e palpitazione, e rarissimi casi di torsioni di punta. Reazioni allergiche, innalzamento degli enzimi epatici soprattutto transaminasi e casi di convulsioni sono stati riportati molto raramente. Sono stati riportati rari casi di Sindrome Neurolettica Maligna (vedere sez. 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

**4.9 Sovradosaggio** L'esperienza di casi di sovradosaggio con amisulpride è limitata. Sono stati riportati sintomi da accentuazione dei noti effetti farmacologici del farmaco quali sonnolenza o sedazione, coma, ipotensione e sintomi extrapiramidali. In caso di sovradosaggio acuto occorre considerare la possibilità di assunzione di più farmaci. Dal momento che amisulpride è scarsamente dializzabile, per eliminare il farmaco l'emodialisi non è utile. Non esiste un antidoto specifico per amisulpride; pertanto devono essere istituite misure di sostegno adeguate e si raccomanda una supervisione attenta delle funzioni vitali: continuo monitoraggio cardiaco (rischio prolungamento intervallo QT) fino a quando il paziente è ricoverato non si sia stabilizzato. In caso di gravi sintomi extrapiramidali somministrare farmaci anticolinergici.

**5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** **Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, benzamidi - Codice ATC: N05AL05** L'amisulpride si lega selettivamente con elevata affinità ai sottotipi di recettori dopaminergici umani  $D_2/D_3$ , mentre è priva di affinità per i sottotipi di recettori  $D_1$ ,  $D_4$  e  $D_5$ . Diversamente dai neurolettici classici e atipici, l'amisulpride non possiede alcuna affinità per i recettori serotoninergici, alfaadrenergici,  $H_1$ -istaminergici e colinergici. Inoltre non si lega ai siti sigma. Nell'animale, a dosi elevate, l'amisulpride blocca preferenzialmente i recettori  $D_2$  post-sinaptici situati nelle strutture limbiche rispetto a quelli situati nel corpo striato. A differenza dei neurolettici classici, non induce catalessi e non determina ipersensibilità dei recettori  $D_2$ , anche dopo trattamenti ripetuti. A basse dosi blocca preferenzialmente i recettori pre-sinaptici  $D_2/D_3$ , determinando il rilascio di dopamina, responsabile degli effetti disinibenti del farmaco. Questo profilo farmacologico atipico può spiegare l'effetto antipsicotico dell'amisulpride alle dosi maggiori, attraverso il blocco dei recettori dopaminergici post sinaptici e la sua efficacia contro i sintomi negativi, alle dosi minori, attraverso il blocco dei recettori dopaminergici pre sinaptici. Inoltre, la ridotta tendenza dell'amisulpride ad indurre effetti collaterali extrapiramidali può essere correlata alla sua preferenziale attività limbica. Negli studi clinici con inclusione di pazienti schizofrenici con esacerbazioni acute, SOLIAN ha migliorato significativamente i sintomi secondari negativi così come i sintomi affettivi quali l'umore depresso ed il rallentamento.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche** Nell'uomo, l'amisulpride presenta due picchi di assorbimento: il primo che viene raggiunto rapidamente ad un'ora dalla dose e il secondo nel giro di 3-4 ore dalla somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche sono rispettivamente di  $39 \pm 3$  e di  $54 \pm 4$  ng/ml dopo una dose di 50 mg. Il volume di distribuzione è di 5.8 l/kg; poiché il legame con le proteine plasmatiche è basso (16%) eventuali interazioni con altri farmaci sono improbabili. La biodisponibilità assoluta è del 48%. L'amisulpride viene debolmente metabolizzata; sono stati identificati due metaboliti inattivi, che corrispondono circa al 4% della dose. Dopo somministrazione di dosi ripetute non vi è accumulo di amisulpride e le proprietà farmacocinetiche del prodotto restano invariate. L'emivita di eliminazione dell'amisulpride, dopo una somministrazione orale, è di circa 12 ore. L'amisulpride viene escreta per via renale come farmaco immutato. Il 50% di una dose somministrata per via endovenosa viene escreto per via urinaria; il 90% di questa viene eliminato nelle prime 24 ore. La clearance renale è nell'ordine di 20l/h o 330ml/min. Un pasto ricco di carboidrati (contenente il 68% di glucidi) diminuisce significativamente le AUC, il  $T_{max}$  e la  $C_{max}$  dell'amisulpride, mentre, dopo un pasto ad alto contenuto di grassi non è stata osservata nessuna variazione dei parametri cinetici sopra descritti. Comunque il significato di queste evidenze nell'uso clinico di routine non è noto. Insufficienza epatica: dato che il farmaco viene scarsamente metabolizzato non dovrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica. Insufficienza renale: l'emivita di eliminazione è immutata nei pazienti con insufficienza renale ma la clearance sistemica si riduce da 2.5 a 3 volte. Nell'insufficienza renale lieve l'AUC dell'amisulpride aumenta 2 volte, mentre un aumento di 10 volte si osserva nell'insufficienza renale moderata (vedere sez. 4.2). L'esperienza è comunque limitata e non vi sono dati a dosi superiori a 50 mg. L'amisulpride viene scarsamente dializzata. Alcuni dati di farmacocinetica nei pazienti anziani (> 65 anni) mostrano un aumento del 10-30% della  $C_{max}$ , del  $T_{1/2}$  e dell'AUC dopo una singola dose di 50 mg. Non sono disponibili dati dopo dosi ripetute.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza** Una valutazione globale degli studi di tollerabilità indica che l'amisulpride non comporta rischi generali, organo-specifici, teratogeni, mutageni o cancerogeni. Le variazioni osservate nei ratti e nei cani a dosi inferiori alla massima dose tollerata sono frutto di effetti farmacologici o prive di rilevante significato tossicologico, alle condizioni testate. Le dosi massime tollerate nel ratto (200 mg/Kg/die) e nel cane (120 mg/kg/die) sono espresse come AUC, rispettivamente 2 e 7 volte maggiori dei dosaggi massimi raccomandati nell'uomo. Nessun rischio carcinogenico rilevante per l'uomo è stato identificato nel topo (fino a 120 mg/Kg/die) e nel ratto (fino a 240 mg/Kg/die) considerando che il dosaggio somministrato nel ratto corrisponde a 1,54,5 volte l'AUC attesa per l'uomo. Gli studi riproduttivi condotti nel ratto, nel coniglio e nel topo non mostrano alcun potenziale teratogeno.

**6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti SOLIAN 200 mg COMPRESSE:** **Eccipienti:** carbossimetilamido sodico (tipo A), lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, magnesio stearato. **SOLIAN 400 mg COMPRESSE RIVESTITE** **Eccipienti:** amido sodio glicolato (tipo A), lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, magnesio stearato. **Rivestimento della compressa:** ipromellosa, cellulosa microcristallina, polyoxyl stearato 40, titanio diossido (E171).

**6.2 Incompatibilità** Non nota.

**6.3 Validità** Compresse e compresse rivestite: 3 anni.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** **Compresse e compresse rivestite:** Nessuna particolare precauzione per la conservazione. Conservare a temperatura ambiente.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore e prezzo** SOLIAN 200 mg compresse: astuccio da 30 compresse in blister bianco opaco PVC/All. Prezzo: € 36,16. SOLIAN 400 mg compresse rivestite: astuccio da 30 compresse in blister bianco opaco PVC/All. Prezzo: € 72,26. Classe di rimborsabilità: A.

**6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione** Nessuna particolare istruzione per l'uso.

**7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Sanofi-aventis S.p.A. - Viale Bodio, 37/B - Milano.

**8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** SOLIAN 200 mg COMPRESSE: AIC n° 033462021 - SOLIAN 400 mg COMPRESSE RIVESTITE: AIC n° 033462045.

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** SOLIAN 200 mg COMPRESSE, Dicembre 1999 / Rinnovo Dicembre 2004 - SOLIAN 400 mg COMPRESSE RIVESTITE, Gennaio 2000 / Rinnovo Dicembre 2004.

**10 TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 309/90** Non soggetto.

**11 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO:** RR - Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**12 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Ottobre 2006.

# Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYMBALTA 60 mg capsule rigide gastroresistenti.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo di CYMBALTA è duloxetina. Ogni capsula contiene 60 mg di duloxetina come duloxetina cloridrato. Eccipienti: saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente. La capsula di CYMBALTA da 60 mg ha un corpo di colore verde opaco, con stampato "60 mg" e una testa di colore blu opaco, con stampato "9542".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento degli episodi di depressione maggiore. Trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico negli adulti.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Per uso orale.

**Adulti. Episodi di depressione maggiore:** Il dosaggio di partenza e raccomandato per il mantenimento è 60 mg una volta al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Dosaggi superiori ai 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno somministrata in dosi equamente suddivise, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza. Tuttavia, non c'è evidenza clinica che suggerisca che i pazienti non rispondenti al dosaggio iniziale raccomandato possano beneficiare di ulteriori innalzamenti della dose. La risposta terapeutica è abitualmente vista dopo 2-4 settimane di trattamento. Dopo consolidamento della risposta antidepressiva, si raccomanda di continuare il trattamento per diversi mesi, al fine di evitare la ricaduta.

**Dolore neuropatico diabetico periferico:** Il dosaggio di partenza e di mantenimento raccomandato è 60 mg al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo. Dosaggi superiori ai 60 mg una volta al giorno, fino ad una dose massima di 120 mg al giorno somministrata in dosi equamente suddivise, sono stati valutati in studi clinici dal punto di vista della sicurezza. La concentrazione plasmatica di duloxetina mostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, alcuni pazienti che rispondono insufficientemente ai 60 mg possono trarre beneficio con un dosaggio più alto. La risposta al farmaco deve essere valutata dopo 2 mesi di trattamento. Dopo questo periodo di tempo una risposta aggiuntiva è improbabile (vedere paragrafo 5.1). Il beneficio terapeutico deve essere rivalutato regolarmente (almeno ogni tre mesi). **Pazienti anziani. Episodi di depressione maggiore:** Nei pazienti anziani non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio solamente in base all'età. Tuttavia, come con qualsiasi medicinale, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani, specialmente con CYMBALTA 120 mg al giorno per il quale i dati sono limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

**Dolore neuropatico diabetico periferico:** Nei pazienti anziani non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio solamente in base all'età. Tuttavia, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). **Bambini e adolescenti.** La sicurezza e l'efficacia di duloxetina non sono state studiate in questi gruppi di età. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione di CYMBALTA a bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.4). **Insufficienza epatica.** CYMBALTA non deve essere usato in pazienti con epatopatia che comporta alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). **Insufficienza renale.** Nei pazienti con lieve o moderata disfunzione renale (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min) non è necessario un aggiustamento del dosaggio. Per un'alterazione grave della funzionalità renale vedere paragrafo 4.3. **Sospensione del trattamento.** La sospensione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con CYMBALTA la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno una-due settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se a seguito di una riduzione della dose o per una sospensione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, è da considerare la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

**4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'uso contemporaneo di CYMBALTA con gli inibitori della Monoammina Ossidasi (MAO) non selettivi ed irreversibili è controindicato (vedere paragrafo 4.5). Epatopatia che comporta alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). CYMBALTA non deve essere usato in associazione con fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacina (potenti inibitori del CYP1A2) poiché l'associazione determina concentrazioni plasmatiche elevate di duloxetina (vedere paragrafo 4.5). Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4). L'inizio del trattamento con CYMBALTA è controindicato nei pazienti con ipertensione non controllata, che potrebbe esporre i pazienti ad un potenziale rischio di comparsa di crisi ipertensiva (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

**4.4 Avvertenze particolari e precauzioni d'impiego. Mania e Convulsioni.** CYMBALTA deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di mania o una diagnosi di disturbo bipolare, e/o convulsioni. **Midriasi.** La midriasi è stata riportata in associazione con duloxetina, perciò deve essere usata cautela quando CYMBALTA viene prescritto a pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a quelli a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso. **Pressione sanguigna e frequenza cardiaca.** In alcuni pazienti duloxetina è stata associata ad un aumento della pressione sanguigna e ipertensione clinicamente significativa. Questo può essere dovuto all'effetto noradrenergico di duloxetina. Con duloxetina sono stati riportati casi di crisi ipertensive, soprattutto nei pazienti con ipertensione pre-esistente. Pertanto, nei pazienti con accertata ipertensione e/o altra patologia cardiaca, si raccomanda un monitoraggio della pressione sanguigna, specialmente durante il primo mese di trattamento. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti le cui condizioni potrebbero risultare compromesse da un'aumentata frequenza cardiaca o per un aumento della pressione sanguigna. Deve inoltre essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata insieme a farmaci che possono alterare il suo metabolismo (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che durante terapia con duloxetina presentano un aumento della pressione sanguigna mantenuto nel tempo deve essere considerata o una riduzione della dose, o una graduale interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). La terapia con duloxetina non deve essere iniziata nei pazienti con ipertensione non controllata (vedere paragrafo 4.3). **Insufficienza renale.** Nei pazienti con grave insufficienza renale in emodialisi (clearance della creatinina < 30 ml/min) le concentrazioni plasmatiche di duloxetina risultano aumentate. Per i pazienti con grave alterazione della funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3. Per informazioni sui pazienti con lieve o moderata disfunzione renale vedere paragrafo 4.2. **Impiego con antidepressivi.** Si deve osservare cautela quando CYMBALTA viene usato in associazione con antidepressivi. In particolare, non è raccomandata l'associazione con gli IMAO selettivi e reversibili. **Erba di S. Giovanni.** Gli effetti indesiderati possono essere più comuni durante l'uso di CYMBALTA in associazione con preparazioni a base di piante medicinali contenenti Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). **Suicidio. Episodi di depressione maggiore:** La depressione si associa con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio. Questo rischio persiste fino a che non si verifica una remissione significativa della malattia. Poiché il miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o nelle successive, i pazienti devono essere strettamente con-

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYMBALTA 30 mg capsule rigide gastroresistenti.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo di CYMBALTA è duloxetina. Ogni capsula contiene 30 mg di duloxetina come duloxetina cloridrato. Eccipienti: saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente. La capsula di CYMBALTA da 30 mg ha un corpo di colore bianco opaco, con stampato "30 mg" e una testa di colore blu opaco, con stampato "9543".

trollati fino a quando non si verifica tale miglioramento. E' esperienza clinica generale con tutte le terapie antidepressive che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione. Durante la terapia con duloxetina od entro poco tempo dalla sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari. Una stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia farmacologica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti (e coloro che si prendono cura dei pazienti) devono essere avvisati della necessità di controllare la comparsa di ideazione/comportamento suicidario e di pensieri di autolesionismo e di chiedere immediatamente il parere di un medico se questi sintomi si manifestano. **Dolore neuropatico diabetico periferico.** Come con altri medicinali aventi simile azione farmacologica (antidepressivi), durante la terapia con duloxetina od entro poco tempo dalla sospensione del trattamento sono stati riportati casi isolati di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari. I medici devono incoraggiare i pazienti a riferire qualsiasi pensiero o sensazione di angoscia in qualsiasi momento. **Uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.** Nessun studio clinico è stato effettuato con duloxetina nei pazienti pediatrici. CYMBALTA non deve essere usato nel trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile (soprattutto comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Se, in base alla necessità clinica, viene comunque presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, nei bambini e negli adolescenti non ci sono dati sulla sicurezza nel lungo termine relativi alla crescita, alla maturità ed allo sviluppo cognitivo e comportamentale. **Saccarosio.** Le capsule rigide gastroresistenti di CYMBALTA contengono saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di insufficienza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale. **Emorragie.** Con l'assunzione di Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e di Inibitori della Ricaptazione della Serotonina/Noradrenalina (SNRI) sono state segnalate manifestazioni emorragiche, come ecchimosi, porpora ed emorragia gastrointestinale. Si consiglia cautela nei pazienti che stanno assumendo anticoagulanti e/o prodotti medicinali noti per avere effetti sulla funzionalità piastrinica, e nei pazienti con accertate tendenze al sanguinamento. **Iposodiemia.** Durante la somministrazione di CYMBALTA è stata riportata raramente iposodiemia, prevalentemente nel soggetto anziano. Si richiede cautela nei pazienti ad aumentato rischio di iposodiemia, così come in pazienti anziani, cirrotici o disidratati, o nei pazienti trattati con diuretici. L'iposodiemia può essere dovuta ad una sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH). **Sospensione del trattamento.** I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, specialmente se l'interruzione avviene in maniera brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, eventi avversi osservati alla sospensione brusca del trattamento si verificarono in circa il 45 % dei pazienti trattati con CYMBALTA e nel 23 % dei pazienti trattati con placebo. Il rischio di sintomi da sospensione osservati con gli SSRI e gli SNRI possono dipendere da parecchi fattori, inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono elencate al paragrafo 4.8. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma ci sono state segnalazioni molto rare di tali sintomi in pazienti che hanno involontariamente dimenticato di prendere una dose. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto che la duloxetina venga gradualmente ridotta in un periodo non inferiore alle 2 settimane prima della sospensione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti anziani. Episodi di depressione maggiore:** Ci sono dati limitati sull'uso di CYMBALTA 120 mg nei pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore. Pertanto, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani con il massimo dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). **Acetasia/irrequietezza psicomotoria.** L'uso di duloxetina è stato associato con lo sviluppo di acetasia, caratterizzata da un'irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato da un'incapacità a stare seduto o immobile. Questo è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso. **Prodotti medicinali contenenti duloxetina.** Duloxetina viene usata con diversi nomi commerciali per differenti indicazioni (trattamento del dolore neuropatico diabetico, episodi di depressione maggiore così come incontinenza urinaria da sforzo). L'uso contemporaneo di più di uno di questi prodotti deve essere evitato. **Epatite/aumentati valori degli enzimi epatici.** Con duloxetina (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, comprendenti marcati aumenti dei valori degli enzimi epatici (> 10 volte il limite normale superiore), epatite ed ittero. La maggior parte dei casi si è verificata durante i primi mesi di trattamento. Il tipo di danno epatico è stato essenzialmente epatocellulare. Duloxetina deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con altri farmaci che possono provocare un danno epatico. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. Farmaci per il SNC.** Il rischio di usare duloxetina in associazione con altri farmaci attivi sul SNC non è stato valutato in maniera sistematica, ad eccezione dei casi descritti in questo paragrafo. Pertanto, si consiglia cautela quando CYMBALTA viene assunto in associazione con altri farmaci ed altre sostanze che agiscono a livello centrale, inclusi l'alcol ed i farmaci sedativi (ad esempio benzodiazepine, morfina, miorilassanti, antipsicotici, fenobarbitale, antistaminici sedativi). **Inibitori della Monoammina Ossidasi (IMAO).** A causa del rischio di comparsa della sindrome serotoninergica, CYMBALTA non deve essere usato in associazione con gli IMAO non selettivi ed irreversibili, o almeno entro i 14 giorni immediatamente successivi alla sospensione del trattamento con un IMAO. In base all'emivita di duloxetina, si devono attendere almeno 5 giorni dopo la sospensione di CYMBALTA prima di iniziare il trattamento con un IMAO (vedere paragrafo 4.3). Il rischio di comparsa della sindrome serotoninergica è più basso con gli IMAO selettivi e reversibili, come il moclobemide. Comunque, l'uso di CYMBALTA in associazione con un IMAO selettivo e reversibile non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). **Sindrome serotoninergica.** In rari casi, nei pazienti che assumono SSRI (ad esempio paroxetina, fluoxetina) in associazione con farmaci serotoninergici è stata riportata sindrome serotoninergica. Si consiglia cautela se CYMBALTA viene usato contemporaneamente con antidepressivi

serotonergici come gli SSRI, tricyclici come clomipramina o amitriptilina. Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), venlafaxina o triptani, tramadol, petidina e triptofano. **Effetti di duloxetina su altri farmaci.** **Farmaci metabolizzati dal CYP1A2:** la farmacocinetica della teofillina, un substrato del CYP1A2, non è risultata significativamente alterata dalla somministrazione contemporanea con duloxetina (60 mg due volte al giorno). **Farmaci metabolizzati dal CYP2D6:** la duloxetina è un inibitore moderato del CYP2D6. Quando duloxetina è stata somministrata ad un dosaggio di 60 mg due volte al giorno in associazione con una singola dose di desipramina, un substrato del CYP2D6, l'AUC di desipramina aumentò 3 volte. La somministrazione contemporanea di duloxetina (40 mg due volte al giorno) aumenta l'AUC allo steady state di tolterodina (2 mg due volte al giorno) del 71 % ma non influenza le farmacocinetiche del suo metabolita attivo 5-idrossile, e non si raccomanda un aggiustamento del dosaggio. Si consiglia cautela se CYPBALTA è somministrato in associazione con medicinali che sono prevalentemente metabolizzati dal CYP2D6 (risperidone, antidepressivi tricyclici [TCA] come nortriptilina, amitriptilina ed imipramina) in particolare se questi hanno un basso indice terapeutico (così come flecainide, propafenone e metoprololo). **Contraccettivi orali ed altri farmaci steroidei:** i risultati di studi in vitro dimostrano che duloxetina non induce l'attività catalitica del CYP3A. Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione del farmaco *in vivo*. **Anticoagulanti ed agenti antiplatefrenici:** deve essere usata cautela quando duloxetina viene somministrata in associazione con anticoagulanti orali o con agenti antiplatefrenici a causa di un potenziale aumento del rischio di sanguinamento. Inoltre, quando duloxetina è stata somministrata in associazione a warfarin sono stati riferiti aumenti dei valori INR. **Effetti di altri farmaci su duloxetina.** **Antiacidi ed antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>:** la somministrazione di duloxetina in associazione con antiacidi contenenti alluminio e magnesio o di duloxetina con famotidina non ha avuto un effetto significativo sulla percentuale o dimensione dell'assorbimento di duloxetina dopo somministrazione di una dose orale di 40 mg. **Inibitori del CYP1A2:** poiché il CYP1A2 è coinvolto nel metabolismo di duloxetina, è probabile che l'uso di duloxetina in associazione con potenti inibitori del CYP1A2 determini concentrazioni più alte di duloxetina. La fluvoxamina (100 mg una volta al giorno), un potente inibitore del CYP1A2, ha diminuito la clearance plasmatica apparente di duloxetina di circa il 77 % ed ha aumentato di 6 volte l'AUC<sub>0-t</sub>. Pertanto CYPBALTA non deve essere somministrato in associazione con inibitori potenti del CYP1A2 come la fluvoxamina (vedere paragrafo 4.3). **Induttori del CYP1A2:** Studi di analisi della farmacocinetica di popolazione hanno evidenziato che i fumatori presentano concentrazioni plasmatiche di duloxetina quasi del 50 % più basse rispetto ai non fumatori.

**4.6 Gravidanza ed allattamento.** **Gravidanza.** Non vi sono dati sull'uso di duloxetina in donne in gravidanza. Studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva per l'esposizione a concentrazioni sistemiche (AUC) di duloxetina più basse rispetto all'esposizione clinica massimale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Come con altri farmaci serotonergici, sintomi da sospensione possono verificarsi nel neonato dopo un uso materno di duloxetina in prossimità del parto. CYPBALTA deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Le donne devono essere informate di riferire al loro medico dell'inizio di una gravidanza o dell'intenzione di intraprendere una gravidanza durante la terapia. **Allattamento.** Sulla base di uno studio effettuato su 6 donne in periodo di allattamento, che non allattavano al seno i loro bambini, duloxetina viene scarsamente eliminata nel latte materno. Calcolata in mg/kg, la dose infantile giornaliera stimata corrisponde circa allo 0,14 % della dose materna (vedere paragrafo 5.2). Poiché la sicurezza di duloxetina nei neonati non è nota, l'uso di CYPBALTA durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Sebbene in studi controllati la duloxetina non abbia dimostrato di alterare la performance psicomotoria, la funzione cognitiva, o la memoria, la sua assunzione può associarsi con un'azione sedativa e capogiro. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti riguardo alle loro capacità di guidare veicoli o di usare macchinari pericolosi.

**4.8 Effetti indesiderati.** La Tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi di clinici controllati con placebo (per un totale di 4.926 pazienti, di cui 3.127 con duloxetina e 1.799 con placebo) nella depressione e nel dolore neuropatico diabetico. Nei pazienti con depressione trattati con CYPBALTA le reazioni avverse più comunemente riportate sono state nausea, secchezza delle fauci, cefalea e diarrea. Tuttavia, la maggioranza delle reazioni avverse comuni si è presentata da lieve a moderata, generalmente esse sono iniziate precocemente durante la terapia e la maggior parte di esse tendeva a ridursi con il proseguimento della terapia. Nei pazienti con dolore neuropatico diabetico trattati con CYPBALTA le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: nausea, sonnolenza, cefalea e capogiro. La sospensione della terapia con duloxetina (specialmente quando avviene in maniera brusca) porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente, per gli SSRI e gli SNRI, questi eventi sono di entità da lieve a moderata ed auto-limitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Pertanto, quando il trattamento con duloxetina non è più necessario, si consiglia di effettuare una sospensione graduale della terapia mediante una progressiva riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In tre studi clinici di fase acuta della durata di 12 settimane con duloxetina, su pazienti con dolore neuropatico diabetico, è stato osservato un aumento della glicemia a digiuno di lieve entità ma statisticamente significativo nei pazienti trattati con duloxetina. Il valore di HbA1c risultò stabile sia nei pazienti trattati con duloxetina che in quelli trattati con placebo. Nella fase di estensione di questi studi, che durò fino a 52 settimane, ci fu un aumento del valore di HbA1c in entrambi i gruppi di pazienti trattati con duloxetina e con trattamento di routine, ma l'aumento medio fu maggiore dello 0,3 % nel gruppo trattato con duloxetina. Ci fu anche un piccolo aumento della glicemia a digiuno e del colesterolo totale nei pazienti trattati con duloxetina mentre i test di laboratorio mostravano una lieve diminuzione nel gruppo sottoposto a trattamento di routine.

Controlli elettrocardiografici sono stati effettuati su 1.139 pazienti trattati con duloxetina e su 777 pazienti trattati con placebo nel corso di studi clinici della durata di 8 settimane sul disturbo depressivo maggiore, e su 528 pazienti trattati con duloxetina e su 205 pazienti trattati con placebo nel corso di studi clinici sul dolore neuropatico diabetico della durata fino a 13 settimane. Nei pazienti trattati con duloxetina l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca non è risultato diverso da quello osservato nei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con duloxetina e in quelli trattati con placebo non sono state osservate differenze clinicamente significative per le misurazioni del QT, PR, QRS, o QTcB.

**4.9 Sovradosaggio.** Nell'uomo si ha un'esperienza clinica limitata riguardo il sovradosaggio di duloxetina. Sono stati riportati casi di sovradosaggio di duloxetina con dosi di quasi 2.000 mg, da sola o in combinazione con altri farmaci. Si sono verificati alcuni decessi, essenzialmente in associazione al sovradosaggio di vari farmaci, ma anche con duloxetina da sola ad una dose di circa 1.000 mg. Segni e sintomi di sovradosaggio (soprattutto in associazione con altri farmaci) comprendevano la sindrome serotonergica, sonnolenza, vomito e convulsioni. Non è conosciuto un antidoto specifico per duloxetina, ma se si manifesta una sindrome serotonergica può essere preso in considerazione un trattamento specifico (come quello con ciproptadina e/o il controllo della temperatura). Deve essere mantenuta la pervietà delle vie respiratorie. Si raccomanda un monitoraggio dei segni cardiaci e vitali, insieme con appropriate misure di supporto e sintomatiche. Il lavaggio gastrico può essere indicato se viene effettuato poco dopo l'ingestione o in pazienti sintomatici. Il carbone attivo può essere utile nel ridurre l'assorbimento. Duloxetina ha un ampio volume di distribuzione e la diuresi forzata, l'emoperfusione e la perfusione a scambio è improbabile che siano di beneficio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi. Codice ATC: N06AX21. Duloxetina è un inibitore combinato della ricaptazione di serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA). Duloxetina inibisce debolmente la ricaptazione della dopamina con nessuna affinità significativa per i recettori istaminergici, dopaminergici, colinergici ed adrenergici. Duloxetina aumenta in maniera dose-dipendente i livelli extracellulari di serotonina e noradrenalina in varie aree cerebrali degli animali. Duloxetina ha normalizzato la soglia del dolore in

vari modelli preclinici di dolore neuropatico ed infiammatorio ed ha attenuato l'atteggiamento verso il dolore in un modello di dolore persistente. L'azione inibitoria di duloxetina sul dolore è ritenuta essere il risultato di un potenziamento delle vie discendenti inibitorie del dolore presenti nel sistema nervoso centrale. **Episodi di depressione maggiore.** CYPBALTA è stato studiato in un programma clinico comprendente 3.158 pazienti (1.285 pazienti - anno di esposizione) che rispondevano ai criteri del DSM-IV per la depressione maggiore. L'efficacia di CYPBALTA al dosaggio raccomandato di 60 mg una volta al giorno è stata dimostrata in tutti e tre gli studi clinici in acuto a disturbo fisso, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo effettuati su pazienti ambulatoriali adulti con disturbo depressivo maggiore. Complessivamente, l'efficacia di CYPBALTA è stata dimostrata con dosaggi giornalieri tra 60 e 120 mg in cinque su sette studi clinici in acuto a dosaggio fisso, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo effettuati su pazienti ambulatoriali adulti con disturbo depressivo maggiore. CYPBALTA ha dimostrato una superiorità statistica sul placebo misurata come miglioramento del punteggio totale alla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) a 17 item (che comprende sia i sintomi somatici sia quelli emotivi della depressione). Anche i tassi di risposta e di remissione furono statisticamente e significativamente più alti con CYPBALTA rispetto al placebo. Solo una piccola parte dei pazienti compresi negli studi clinici principali aveva una grave depressione (HAM-D di base > 25). In uno studio di prevenzione della ricaduta, i pazienti che rispondevano ad un trattamento acuto a 12 settimane con CYPBALTA in aperto a 60 mg una volta al giorno sono stati randomizzati a ricevere sia CYPBALTA 60 mg una volta al giorno che placebo per un ulteriore periodo di 6 mesi. CYPBALTA 60 mg una volta al giorno ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in confronto al placebo ( $p = 0,004$ ) per quanto concerne l'esito principale, la prevenzione della ricaduta depressiva, misurata come tempo intercorso per la ricaduta. L'incidenza della ricaduta durante il periodo di 6 mesi di follow-up in doppio cieco fu, rispettivamente, del 17 % e del 29 % per duloxetina e placebo. L'effetto di CYPBALTA 60 mg una volta al giorno nei pazienti depressi anziani (>65 anni) è stato specificamente verificato in uno studio che mostrava una differenza statisticamente significativa nella riduzione del punteggio della scala HAM-D 17 nei pazienti trattati con duloxetina rispetto a quelli con placebo. La tollerabilità di CYPBALTA 60 mg una volta al giorno nei pazienti anziani è stata paragonabile a quella osservata negli adulti più giovani. Tuttavia, i dati sui pazienti anziani trattati con la dose massima (120 mg al giorno) sono limitati e pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di questa popolazione di pazienti. **Dolore neuropatico diabetico periferico.** L'efficacia di duloxetina come trattamento per il dolore neuropatico diabetico è stata accertata in 2 studi randomizzati, di 12 settimane, in doppio cieco, controllati con placebo, a dose fissa in pazienti adulti (età compresa tra 22 e 88 anni) sofferenti per dolore neuropatico diabetico per almeno 6 mesi. Sono stati esclusi da questi studi i pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Il risultato clinico primario è stato la media settimanale del dolore medio nelle 24 ore, misurato con una scala di Likert a 11 punti in un diario giornaliero compilato dai pazienti. In entrambi gli studi, duloxetina 60 mg una volta al giorno e 60 mg due volte al giorno ha ridotto significativamente il dolore in confronto al placebo. In alcuni pazienti l'effetto è stato evidente nella prima settimana di trattamento. La differenza nel miglioramento medio tra le due bracci attivi del trattamento non è stata significativa. Circa il 65% dei pazienti trattati con duloxetina, rispetto al 40% di quelli trattati con placebo, ha registrato una riduzione del dolore riferito di almeno il 30%. I valori corrispondenti ad una riduzione del dolore di almeno il 50 % sono stati 50% e 26% rispettivamente. Le percentuali di risposta clinica (miglioramento del dolore del 50% o maggiore) sono state analizzate in base al fatto se il paziente avesse presentato o meno sonnolenza durante il trattamento. Nei pazienti che non avevano mostrato sonnolenza, la risposta clinica fu osservata nel 47% dei pazienti che ricevettero duloxetina e nel 27 % dei pazienti con placebo. Le percentuali di risposta clinica nei pazienti che avevano mostrato sonnolenza sono state il 60% con duloxetina e il 30% con placebo. I pazienti che non avevano dimostrato una riduzione del dolore del 30% entro 60 giorni clinicamente hanno raggiunto questo livello nel corso dell'ulteriore trattamento. Sebbene i dati a un anno da uno studio in aperto offrano qualche evidenza per un'efficacia nel più lungo termine, da studi controllati con placebo non sono disponibili dati conclusivi sull'efficacia per trattamenti di durata superiore alle 12 settimane.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Duloxetina viene somministrata come singolo enantiomero. Duloxetina è ampiamente metabolizzata dai sistemi enzimatici di ossidazione (CYP1A2 e il polimorfismo CYP2D6), seguiti da quelli di coniugazione. La farmacocinetica di duloxetina dimostra un'ampia variabilità da soggetto a soggetto (generalmente del 50-60 %), in parte dovuta al sesso, età, condizione riguardo al fumo e situazione del metabolita CYP2D6. Duloxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale con una  $C_{max}$  che viene raggiunta 6 ore dopo la dose. La biodisponibilità orale assoluta di duloxetina varia dal 32% all'80% (in media del 50%). Il cibo rallenta da 6 a 10 ore il tempo per raggiungere il picco di concentrazione e diminuisce marginalmente l'entità dell'assorbimento (circa l'11%). Queste variazioni non hanno alcuna rilevanza clinica. Duloxetina è legata alle proteine plasmatiche umane approssimativamente per il 96%. Duloxetina si lega sia all'albumina che all'alfa-1 glicoproteina acida. Il legame con le proteine non è influenzato dall'alterazione della funzionalità renale o epatica. Duloxetina viene estensivamente metabolizzata ed i metaboliti vengono eliminati principalmente nell'urina. Entrambi i citocromi P450-2D6 e 1A2 catalizzano la formazione dei due maggiori metaboliti, il glucuronide coniugato di 4-idrossi duloxetina ed il solfato coniugato del 5-idrossi, 6-metossi duloxetina. In base a studi condotti *in vitro*, i metaboliti circolanti di duloxetina sono considerati farmacologicamente inattivi. La farmacocinetica di duloxetina nei pazienti che metabolizzano poco con il CYP2D6 non è stata studiata in maniera specifica. Dati limitati suggeriscono che in questi pazienti i livelli plasmatici di duloxetina sono più alti. L'emivita di eliminazione di duloxetina varia da 8 a 17 ore (in media, 12 ore). Dopo una dose per via endovenosa la clearance plasmatica di duloxetina varia da 22 l/ora a 46 l/ora (in media, 36 l/ora). Dopo una dose orale la clearance plasmatica apparente di duloxetina varia da 33 a 261 l/ora (in media, 101 l/ora). **Particolari popolazioni.** **Sesso:** tra maschi e femmine sono state identificate differenze farmacocinetiche (la clearance plasmatica apparente è circa il 50 % più bassa nelle femmine). In base alla sovrapposizione nella variabilità della clearance, le differenze farmacocinetiche legate al sesso non giustificano la raccomandazione di usare un dosaggio più basso nei pazienti di sesso femminile. **Età:** differenze farmacocinetiche sono state riscontrate tra le donne più giovani e quelle anziane (> 65 anni) (nell'anziano l'AUC aumenta di circa il 25% e l'emivita è più lunga di circa il 25%), sebbene la grandezza di queste variazioni non sia sufficiente a giustificare aggiustamenti del dosaggio. Come raccomandazione generale, deve essere osservata cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Insufficienza renale:** i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) che si sottopongono alla dialisi hanno valori della  $C_{max}$  e dell'AUC di duloxetina 2 volte più alti rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata i dati di farmacocinetica della duloxetina sono limitati. **Alterazione della funzionalità epatica:** l'epatopatia di grado moderato (di classe B secondo la classificazione di Child-Pugh) influenza le proprietà farmacocinetiche di duloxetina. Nei pazienti con epatopatia di grado moderato la clearance plasmatica apparente di duloxetina risulta essere più bassa del 79%, l'emivita terminale apparente è 2,3 volte più lunga e l'AUC è 3,7 volte più elevata rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di duloxetina e dei suoi metaboliti non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o grave. **Donne durante l'allattamento:** La distribuzione di duloxetina fu studiata in 6 donne che allattavano e che si trovavano nel post-partum da almeno 12 settimane. La duloxetina fu ritrovata nel latte materno, e le concentrazioni allo steady-state nel latte materno furono circa 1/4 di quelle presenti nel plasma. La quantità di duloxetina nel latte materno fu circa 7 µg/die per un dosaggio giornaliero di 40 mg due volte al giorno. L'allattamento non ebbe influenza sulla farmacocinetica della duloxetina.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Duloxetina non si è rivelata genotossica in una serie di test standard e non si è rivelata cancerogena nei ratti. In studi di cancerogenesi nei ratti, cellule multinucleate sono state osservate nel fegato in assenza di altre modificazioni istologiche. Il meccanismo sottostante e l'importanza clinica sono sconosciuti. Topi femmina ricevettero duloxetina per 2 anni hanno presentato un'aumentata incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari soltanto con il dosaggio più alto (144 mg/kg/die), ma questi sono stati ritenuti secondari all'induzione del sistema microsomiale epatico. La rilevanza per l'uomo di questi dati sul topo è sconosciuta. Ratti femmina in trattamento con duloxetina (45 mg/kg/die) prima e durante l'accoppiamento e le fasi iniziali di gravidanza hanno avuto una diminuzione del consumo di cibo materno e del peso corporeo, un'interru-

**Tabella 1: Reazioni avverse**

Valutazione della frequenza: molto comune ( $\geq 10\%$ ), comune ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ), non comune ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), raro ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), molto raro ( $< 0,01\%$ ), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

CLASSIFICAZIONE SISTEMICA ORGANICA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni			Laringite			Reazione anafilattica
Disturbi del sistema immunitario			Disturbo di ipersensibilità			Reazione anafilattica
Patologie endocrine				Ipotiroidismo		
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito		Disidratazione		Iposodiemia, SIADH
Disturbi psichiatrici	Insomnia (10,2%)	Ansia, Diminuzione della libido, Orgasmo anormale, Agitazione, Sogni anormali	Bruxismo, Disorientamento, Disturbi del sonno, Apatia	Mania		Ideazione suicidaria, Comportamento suicidario <sup>1</sup> , Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (14,2%) Sonnolenza (11,1%)	Capogiro, Tremore, Nervosismo, Letargia, Sonnolenza	Disgeusia, Disturbo dell'attenzione, Mioclono, Discinesia			Sindrome serotoninergica, Sintomi extrapiramidali, Convulsioni, Acatasia, Irrequietezza psicomotoria
Patologie dell'occhio		Visione offuscata	Midriasi, Disturbi della visione	Glaucoma		
Alterazioni dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, Orlagia			
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia			Aritmia sopraventricolare, principalmente fibrillaz. atriale
Patologie vascolari		Vampate di calore	Vampate, Aumento della pressione sanguigna, Estremità fredde			Iperensione, Crisi ipertensiva
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sbadiglio	Costrizione alla gola			
Patologie gastrointestinali	Nausea (21,7%), Secchezza delle fauci (13,4%), Diarrea (10,2%)	Stipsi, Vomito, Dispepsia, Flatulenza	Eruttazione, Gastroenterite, Stomatite, Gastrite	Alitosi		
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati (ALT, AST, fosfatasi alcalina) Epatite <sup>2</sup> , Danno epatico acuto			Ittero, Insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Aumentata sudorazione, Eruzione cutanea	Sudorazioni notturne, Reazioni di fotosensibilità, Sudorazione fredda			Edema angioneurotico, Sindrome di Stevens-Johnson, Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico, Rigidità muscolare	Spasmi muscolari	Trisma		
Patologie renali e urinarie			Nicturia, Difficoltà ad iniziare, la minzione, Ritenzione urinaria, Disuria			Odore alterato delle urine
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Disturbi dell'eiaculazione, Eiaculazione ritardata	Sintomi della menopausa		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, Dolore addominale	Sensazione caldo/freddo, Malessere, Sete, Sensazione di non benessere, Brividi di freddo			Dolore toracico
Esami diagnostici		Riduzione di peso	Aumento di peso, Aumento della creatina fosfochinasi	Aumento della colesterolemia		

<sup>1</sup>Casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante terapia con duloxetina o nelle fasi precoci dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4)  
<sup>2</sup>Casi di ipotensione ortostatica e sincope sono stati riportati soprattutto all'inizio del trattamento; <sup>3</sup>Vedere paragrafo 4.4.

zione del ciclo di estro, una diminuzione degli indici di vitalità alla nascita e di sopravvivenza della progenie ed un ritardo di crescita della progenie per livelli di esposizione sistemica ritenuti essere almeno uguali ai livelli di esposizione clinica massima (AUC). In uno studio di embriotossicità effettuato nel coniglio, è stata osservata una più alta incidenza di malformazioni cardiovascolari e scheletriche per livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica massima (AUC). In un altro studio effettuato per testare una dose più alta di un sale diverso di duloxetina, non sono state osservate malformazioni. In studi di tossicità pre-natale e post-natale effettuati sul

ratto, duloxetina ha indotto effetti comportamentali avversi nella prole per livelli di esposizione sistemica al di sotto dell'esposizione clinica massima (AUC).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti. Contenuto della capsula:** Ipromellosa, Idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, Saccarosio, Granuli di zucchero, Talco, Biossido di titanio (E171), Trietilcitrate. **Involucro della capsula: 30 mg:** Gelatina, Sodio laurilsolfato, Biossido di titanio (E171), Indigo carmine (E132), Inchiostro verde commestibile. **Inchiostro verde commestibile contiene:** Ferro ossido sintetico nero (E172), Ferro ossido sintetico giallo (E172), Glicole propilenico, Shellac. **Colore della testa della capsula: 30 mg:** Blu opaco **Colore del corpo della capsula: 30 mg:** Bianco opaco.

**6.2 Incompatibilità.** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità.** 3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare nella confezione originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di Polivinilcloruro (PVC), Polietilene (PE) e Policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillati con un foglio di alluminio. CYMBALTA 30 mg è disponibile in confezioni da 7 e 28 capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/296/001 - CYMBALTA 30 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 28 capsule.  
EU/1/04/296/006 - CYMBALTA 30 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 7 capsule.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
17 dicembre 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
24 Novembre 2006

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti. Contenuto della capsula:** Ipromellosa, Idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato, Saccarosio, Granuli di zucchero, Talco, Biossido di titanio (E171), Trietilcitrate. **Involucro della capsula: 60 mg:** Gelatina, Sodio laurilsolfato, Biossido di titanio (E171), Indigo carmine (E132), Ferro ossido giallo (E172), Inchiostro bianco commestibile. **Inchiostro bianco commestibile contiene:** Biossido di titanio (E171), Glicole propilenico, Shellac, Povidone. **Colore della testa della capsula: 60 mg:** Blu opaco **Colore del corpo della capsula: 60 mg:** Verde opaco.

**6.2 Incompatibilità.** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità.** 3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare nella confezione originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di Polivinilcloruro (PVC), Polietilene (PE) e Policlorotrifluoroetilene (PCTFE) sigillati con un foglio di alluminio. CYMBALTA 60 mg è disponibile in confezioni da 28, 56, 84, 98, 100 (ogni confezione contiene 5 astucci da 20 capsule) e 500 capsule (ogni confezione contiene 25 astucci da 20 capsule). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/296/002 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 28 capsule.  
EU/1/04/296/003 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 84 capsule.  
EU/1/04/296/004 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 98 capsule.  
EU/1/04/296/005 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 56 capsule.  
EU/1/04/296/007 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 500 capsule.  
EU/1/04/296/008 - CYMBALTA 60 mg, capsule rigide gastroresistenti - blister da 100 capsule.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
17 dicembre 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
24 Novembre 2006

Per ulteriori informazioni:  
www.lilly.com  
www.lilly.it  
www.neuroscienze.it

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## ABILIFY COMPRESSE ORODISPERSIBILI

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili, ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa orodispersibile contiene 10 mg di aripiprazolo (ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili), 15 mg di aripiprazolo (ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili).

Eccipiente: 2 mg di aspartame (E951) ogni compressa orodispersibile di ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili, 3 mg di aspartame (E951) ogni compressa orodispersibile di ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile. Le compresse sono:

ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili: rotonda e rosa con impresso "A" su "640" su un lato e "10" sull'altro.

ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili: rotonda e gialla con impresso "A" su "641" su un lato e "15" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Aripiprazolo è indicato per il trattamento della schizofrenia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Uso orale.* La dose di partenza raccomandata per aripiprazolo è di 10 o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. Aripiprazolo è efficace ad un dosaggio compreso tra 10 e 30 mg/die. L'aumento dell'efficacia a dosi maggiori di una dose giornaliera di 15 mg non è stato dimostrato, sebbene alcuni pazienti possono trarre beneficio da una dose maggiore. La dose massima giornaliera non deve superare i 30 mg. La compressa orodispersibile deve essere posta nella bocca, sulla lingua, dove sarà rapidamente dispersa nella saliva. Può essere assunta con o senza liquidi. Rimuovere la compressa orodispersibile intatta dalla bocca è difficile. Data la fragilità della compressa orodispersibile, questa deve essere assunta immediatamente dopo l'apertura del blister. In alternativa, disperdere la compressa nell'acqua e bere la sospensione ottenuta. Le compresse orodispersibili possono essere utilizzate in alternativa a ABILIFY compresse da quei pazienti che hanno difficoltà a deglutire ABILIFY compresse (vedere anche paragrafo 5.2).

**Bambini ed adolescenti:** non c'è esperienza sull'uso di ABILIFY nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. **Pazienti con disfunzione epatica:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata. In pazienti con disfunzione epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti per stabilire delle raccomandazioni. In tali pazienti, il dosaggio dovrà essere gestito con cautela. Comunque, la dose massima giornaliera di 30 mg deve essere usata con cautela in pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con disfunzione renale:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale. **Anziani:** l'efficacia di ABILIFY nel trattamento della schizofrenia in pazienti di 65 anni ed oltre non è stata stabilita. Data la maggiore sensibilità di questa popolazione, quando le condizioni cliniche lo permettono, si deve considerare un dosaggio di partenza più basso (vedere paragrafo 4.4). **Sesso:** non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti di sesso femminile, in confronto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafo 5.2). **Stato di fumatore:** in accordo alla via metabolica di aripiprazolo, non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori (vedere paragrafo 4.5). Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente a potenti inibitori del CYP3A4 o CYP2D6, il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto. Quando l'inibitore del CYP3A4 o CYP2D6 viene eliminato dalla terapia di combinazione, allora il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato (vedere paragrafo 4.5). Quando aripiprazolo viene somministrato contemporaneamente ad un potente induttore del CYP3A4, il dosaggio di aripiprazolo deve essere aumentato. Quando l'induttore del CYP3A4 viene eliminato dalla terapia di combinazione, allora il dosaggio di aripiprazolo deve essere ridotto a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere da molti giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'intero periodo. L'insorgenza di comportamento suicidario è inerente alla malattia psicotica e, in alcuni casi, è stato riportato subito dopo l'inizio o lo switch di una terapia antipsicotica, incluso il trattamento con aripiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Una più stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia antipsicotica. **Alterazioni cardiovascolari:** aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto del miocardio o malattia ischemica cardiovascolare, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), disturbo cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o ipertensione, inclusa accelerata o maligna. Anomalie della conduzione: negli studi clinici con aripiprazolo, l'incidenza del prolungamento del tratto QT è stata paragonabile al placebo. Come con altri antipsicotici, aripiprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con storia familiare di prolungamento del tratto QT. **Discinesia tardiva:** in studi clinici della durata di un anno o meno, durante la terapia con aripiprazolo, ci sono state segnalazioni non comuni di discinesia correlata al trattamento. In caso di comparsa di segni e sintomi di discinesia tardiva in pazienti in trattamento con ABILIFY, si deve considerare la riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. Questi sintomi possono peggiorare nel tempo o possono anche manifestarsi dopo la sospensione del trattamento. **Sindrome neurolettica maligna (SNM):** la SNM è un complesso di sintomi potenzialmente fatale associato ai medicinali antipsicotici. Negli studi clinici sono stati riportati rari casi di SNM durante il trattamento con aripiprazolo. Manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenze di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi o disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere elevata creatin fosfochinasi, mioglobinuria (rabdmiolisi) e insufficienza renale acuta. Tuttavia, sono stati riportati, non necessariamente associati a SNM, elevati livelli di creatin fosfochinasi e rabdmiolisi. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta di origine sconosciuta senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, tutti i medicinali antipsicotici, compreso ABILIFY, devono essere interrotti. **Convulsioni:** negli studi clinici sono stati riportati casi non comuni di convulsioni durante il trattamento con aripiprazolo. Quindi, l'aripiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di disturbi convulsivi o che mostrano condizioni associate a convulsioni. **Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza: Aumentata mortalità:** in tre studi clinici con aripiprazolo (n=938; età media: 82,4 anni; range: 56-99 anni), controllati verso placebo, in pazienti anziani con psicosi associata a malattia di Alzheimer, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno riportato un aumentato rischio di morte in confronto a quelli che assumevano placebo. La percentuale delle morti nei pazienti trattati con aripiprazolo è stata del 3,5% in confronto all'1,7% del gruppo placebo. Sebbene le cause delle morti fossero varie, la maggior parte di esse risultarono essere di natura cardiovascolare (per es. infarto del miocardio, morte improvvisa) o infettiva (per es. polmonite). **Eventi avversi cerebrovascolari:** negli stessi studi sono stati riportati eventi avversi cerebrovascolari (per es.: ictus, attacco ischemico transitorio), inclusi casi ad esito fatale (età media: 84 anni; intervallo: 78-88 anni). Complessivamente in questi studi, l'1,3% dei pazienti trattati con aripiprazolo ha riportato eventi avversi cerebrovascolari in confronto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo. Questa differenza non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia, in uno di questi studi, a dose fissa, nei pazienti trattati con aripiprazolo si è evidenziata una significativa relazione dose-risposta per gli eventi avversi cerebrovascolari. ABILIFY non è approvato per il trattamento di psicosi correlata alla demenza. **Iperglicemia e Diabete Mellito:** in pazienti trattati con farmaci antipsicotici atipici, incluso ABILIFY, è stata riportata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a ketoacidosi o coma iperosmolare o morte. Fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a gravi complicazioni includono obesità e storia familiare di diabete. Negli studi clinici con aripiprazolo, non sono state riportate differenze significative nel tasso d'incidenza di eventi avversi correlati ad iperglicemia (incluso diabete) o in quello di comparsa di valori anormali della glicemia in confronto al placebo. Non sono disponibili stime precise di rischio per eventi avversi correlati ad iperglicemia in pazienti trattati con ABILIFY e con altri farmaci antipsicotici atipici per permettere una comparazione diretta. I pazienti trattati con qualsiasi farmaco antipsicotico, incluso ABILIFY, dovranno essere osservati per la comparsa di segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) ed i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito dovranno essere controllati regolarmente per un peggioramento del controllo glicemico. **Aumento di peso:** l'aumento di peso, dovuto a co-morbidità, uso di antipsicotici noti causare aumento di peso, stile di vita mal gestito, si osserva comunemente nei pazienti schizofrenici e può condurre a gravi complicazioni. Dopo la commercializzazione, è stato riportato molto raramente aumento di peso nei pazienti in trattamento con ABILIFY. Quando rilevato, solitamente si trattava di pazienti con fattori di rischio significativi quali storia di diabete, disturbi della tiroide o adenoma pituitario. Negli studi clinici, aripiprazolo non ha mostrato di causare aumento di peso clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.1).

**Disfagia:** disturbi della motilità esofagea ed aspirazione sono state associate con l'uso di farmaci antipsicotici, incluso ABILIFY. Aripiprazolo e gli altri farmaci antipsicotici devono essere usati con cautela in pazienti a rischio di polmonite *ab ingestis*. Fenilchetonuria: ABILIFY compresse orodispersibili contiene aspartame, una fonte di fenilalanina che può essere dannosa per persone con fenilchetonuria.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa del suo antagonismo sui recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, l'aripiprazolo può potenzialmente aumentare l'effetto di alcuni antipertensivi. Dato l'effetto primario dell'aripiprazolo sul sistema nervoso centrale, si deve esercitare cautela quando è assunto in combinazione con alcol o con altri medicinali ad azione centrale con

effetti indesiderati sovrapponibili come la sedazione (vedere paragrafo 4.8). Si deve prestare cautela nel somministrare aripiprazolo contemporaneamente a medicinali noti causare prolungamento del tratto QT o squilibrio elettrolitico. **Possibilità per altri medicinali di influenzare ABILIFY.** L'H2 antagonista famotidina, un bloccante dell'acidità gastrica, riduce il tasso di assorbimento dell'aripiprazolo ma si ritiene che tale effetto non sia clinicamente rilevante. L'aripiprazolo è metabolizzato attraverso diverse vie che coinvolgono gli enzimi CYP2D6 e CYP3A4 ma non gli enzimi CYP1A. Di conseguenza, non viene richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i fumatori. In uno studio clinico in soggetti sani, un forte inibitore del CYP2D6 (chinidina) ha aumentato l'AUC dell'aripiprazolo del 107% mentre la  $C_{max}$  è rimasta invariata. L'AUC e la  $C_{max}$  del deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, sono diminuiti rispettivamente del 32% e del 47%. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ABILIFY e chinidina, il dosaggio di ABILIFY deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP2D6, come fluoxetina e paroxetina, abbiano effetti simili e per questo si dovranno applicare analoghe riduzioni del dosaggio. In uno studio clinico con soggetti sani, un forte inibitore del CYP3A4 (ketoconazolo) ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  rispettivamente del 63% e del 37%. L'AUC e la  $C_{max}$  del deidro-aripiprazolo sono aumentate rispettivamente del 77% e del 43%. Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può causare maggiori concentrazioni plasmatiche di aripiprazolo rispetto a quelle dei metabolizzatori veloci del CYP2D6. Quando si prende in considerazione la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di altri potenti inibitori di CYP3A4 con ABILIFY, i potenziali benefici per il paziente devono superare i rischi potenziali. Nell'eventualità di somministrazione concomitante di ketoconazolo e ABILIFY, il dosaggio di ABILIFY deve essere diminuito di circa la metà rispetto al dosaggio prescritto. Ci si aspetta che altri potenti inibitori del CYP3A4, come itraconazolo e gli inibitori della proteasi HIV, abbiano effetti simili e per questo si devono applicare analoghe riduzioni del dosaggio. A seguito della interruzione della somministrazione dell'inibitore del CYP2D6 e 3A4, il dosaggio di ABILIFY deve essere aumentato fino a raggiungere il livello precedente l'inizio della terapia di combinazione. Quando deboli inibitori del CYP3A4 (per es. diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6 sono usati contemporaneamente a ABILIFY, si possono verificare modesti incrementi delle concentrazioni di aripiprazolo. A seguito di somministrazione concomitante di carbamazepina, un potente induttore del CYP3A4, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC dell'aripiprazolo sono risultate rispettivamente più basse del 68% e del 73%, rispetto a quando l'aripiprazolo (30 mg) è stato somministrato da solo. Analogamente, per quanto riguarda deidro-aripiprazolo, le medie geometriche della  $C_{max}$  e dell'AUC dopo somministrazione concomitante di carbamazepina sono risultate rispettivamente più basse del 69% e del 71%, rispetto a quelle rilevate a seguito di trattamento con aripiprazolo da solo. Il dosaggio di ABILIFY deve essere raddoppiato in caso di somministrazione concomitante di ABILIFY e carbamazepina. Ci si può aspettare che altri potenti induttori del CYP3A4 (come rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapina ed *Hypericum perforatum*) abbiano gli stessi effetti, quindi, devono essere effettuati analoghi aumenti del dosaggio. A seguito dell'interruzione dell'uso dei potenti induttori del CYP3A4, il dosaggio di ABILIFY deve essere ridotto al dosaggio raccomandato. Quando litio e valproato sono stati somministrati contemporaneamente ad aripiprazolo non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di aripiprazolo. **Possibilità per ABILIFY di influenzare altri medicinali:** In studi clinici, dosaggi di 10-30 mg/die di aripiprazolo non hanno mostrato di avere effetti significativi sul metabolismo dei substrati del CYP2D6 (rapporto destrometorfano/3-metossimorfina), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazolo) e 3A4 (destrometorfano). Inoltre, aripiprazolo e deidro-aripiprazolo non hanno mostrato di potere potenzialmente alterare l'attività metabolica *in vitro* mediata dal CYP1A2. Perciò, si ritiene improbabile che l'aripiprazolo possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica mediate da questi enzimi. Quando aripiprazolo è stato somministrato contemporaneamente a valproato o litio, non si sono avute variazioni clinicamente significative delle concentrazioni di questi ultimi.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono studi specifici e adeguatamente controllati con aripiprazolo in donne gravide. Studi condotti sugli animali non possono escludere potenziale tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti devono essere informate di riportare al proprio medico se sono in gravidanza o intendendano esserlo durante il trattamento con aripiprazolo. Date le insufficienti informazioni sulla sicurezza nell'uomo ed i quesiti emersi dagli studi sulla riproduzione animale, questo medicinale non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio atteso non giustifichi chiaramente il potenziale rischio per il feto. L'aripiprazolo è risultato essere escreto nel latte di ratti trattati durante l'allattamento. Non si sa se l'aripiprazolo sia escreto nel latte materno. Le pazienti devono essere informate di non allattare al seno qualora stessero assumendo aripiprazolo.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, come con altri antipsicotici, i pazienti devono essere avvertiti circa l'uso di macchinari pericolosi, compresi i veicoli a motore fino a che non siano ragionevolmente certi che l'aripiprazolo non li influenzi negativamente.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati più spesso ( $\geq 1/100$ ) rispetto al placebo, o sono stati identificati come reazioni avverse con possibile rilevanza medica (\*). La sottoelencata frequenza è descritta utilizzando la seguente convenzione: comune ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

#### Disturbi psichiatrici

*Comuni:* irrequietezza, insonnia

#### Alterazioni del Sistema nervoso

*Comuni:* acatisia, tremore, capogiro, sonnolenza/sedazione, cefalea

#### Disturbi oculari

*Comuni:* visione sfocata

#### Alterazioni cardiache

*Non comuni:* tachicardia\*

#### Alterazioni del sistema vascolare

*Non comuni:* ipotensione ortostatica\*

#### Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

*Comuni:* dispepsia, vomito, nausea, costipazione

#### Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

*Comuni:* astenia/affaticamento

**Sintomi extrapiramidali:** in uno studio a lungo termine controllato di 52 settimane, i pazienti trattati con aripiprazolo hanno avuto un'incidenza globalmente inferiore (25,8%) di sintomi extrapiramidali incluso parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia rispetto a quelli trattati con aloperidolo (57,3%). In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, di 26 settimane, l'incidenza di sintomi extrapiramidali è stata del 19% per i pazienti trattati con aripiprazolo e del 13,1% per i pazienti trattati con placebo. In un altro studio a lungo termine controllato di 26 settimane, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali è stata del 14,8% per i pazienti trattati con aripiprazolo e del 15,1% per i pazienti trattati con olanzapina. Il confronto tra aripiprazolo e placebo circa la proporzione di pazienti che hanno mostrato alterazioni dei parametri routinari di laboratorio di potenziale significato clinico non ha mostrato differenze importanti dal punto di vista medico. Innalzamenti del CPK (creatin fosfochinasi), generalmente transitori ed asintomatici, sono stati osservati nel 3,9% dei pazienti trattati con aripiprazolo in confronto al 3,6% dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo. **Altri risultati:** Effetti indesiderati notoriamente associati alla terapia antipsicotica e riportati anche durante il trattamento con aripiprazolo hanno compreso sindrome neurolettica maligna, discinesia tardiva, convulsioni, eventi avversi cerebrovascolari ed aumentata mortalità in pazienti anziani con demenza, iperglicemia e diabete mellito (vedere paragrafo 4.4). **Esperienza post-marketing:** I seguenti eventi avversi sono stati inoltre riportati molto raramente ( $< 1/10.000$  inclusi casi isolati) durante la vigilanza post-marketing (il calcolo della frequenza si basa su una stima dell'esposizione del paziente):



Patologie del sistema emolinfopoietico:	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario:	reazioni allergiche (per es. reazioni anafilattiche, angioedema inclusi gonfiore della lingua, edema della lingua, edema facciale, prurito o orticaria)
Patologie endocrine:	iperglicemia, diabete mellito, chetoacidosi diabetica, coma iperosmolare diabetico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	aumento di peso, diminuzione di peso, anoressia, iposodiemia
Disturbi psichiatrici:	agitazione, nervosismo
Patologie del sistema nervoso:	disturbi del linguaggio, Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), crisi tonico-clonica generalizzata (grande male)
Patologie cardiache:	prolungamento del tratto QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco, torsione di punta, bradicardia
Patologie vascolari:	sincope, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	spasmo orofaringeo, laringospasmo, aspirazione polmonare
Patologie gastrointestinali:	pancreatite, aumento della salivazione, disfagia
Patologie epatobiliari:	ittero, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	rash, reazioni di fotosensibilità, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	rabdomiolisi, mialgia, rigidità
Patologie renali e urinarie:	incontinenza urinaria, ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:	priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	disordine nella regolazione della temperatura corporea (per es. ipotermia, piresia), dolore toracico
Esami diagnostici:	incremento della creatin fosfochinasi, incremento dell'alanina aminotransferasi (ALT), incremento dell'aspartato aminotransferasi (AST), incremento delle gamma glutamiltransferasi (GGT), incremento dei livelli di glucosio nel sangue, fluttuazione dei livelli di glucosio nel sangue, incremento dell'emoglobina glicosilata

Disturbi psichiatrici: dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di tentato suicidio, di ideazione suicidaria e di suicidio completo (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, un sovradosaggio accidentale o intenzionale acuto di aripiprazolo da solo è stato identificato in pazienti adulti con dosaggi riportati superiori a 1.260 mg senza alcun esito fatale. I segni e sintomi, potenzialmente importanti dal punto di vista medico, osservati hanno incluso letargia, aumento della pressione arteriosa, sonnolenza, tachicardia, nausea, vomito e diarrea. Inoltre, si sono avute segnalazioni di sovradosaggio accidentale con aripiprazolo da solo (con dosi fino a 195 mg) nei bambini senza alcun esito fatale. I segni e sintomi riportati potenzialmente clinicamente gravi hanno incluso sonnolenza, perdita transitoria di coscienza e sintomi extrapiramidali. Il trattamento del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, mantenendo adeguatamente pervie le vie respiratorie, un'adeguata ossigenazione e ventilazione, e sul controllo dei sintomi. Si deve prendere in considerazione la possibilità di un coinvolgimento di più medicinali. Quindi, si deve iniziare immediatamente un monitoraggio cardiovascolare che includa un monitoraggio elettrocardiografico continuo per rilevare possibili aritmie. A seguito di un sovradosaggio da aripiprazolo confermato o sospettato, è necessario un continuo controllo medico fino a guarigione del paziente. Carbone attivo (50 g), somministrato un'ora dopo l'aripiprazolo, ne ha diminuito la  $C_{max}$  di circa il 41% e l'AUC di circa il 51%, suggerendo che il carbone può essere efficace per il trattamento del sovradosaggio. Sebbene non siano disponibili informazioni sull'effetto dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio da aripiprazolo, è improbabile che questa sia utile nel trattamento del sovradosaggio a causa dell'elevato legame dell'aripiprazolo alle proteine plasmatiche.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipsicotici, codice ATC: N05-AX12. È stato proposto che l'efficacia dell'aripiprazolo nella schizofrenia è mediata da una combinazione di una attività di parziale agonista sui recettori dopaminergici D2 e su quelli serotoninergici 5HT1a e un'azione antagonista sui recettori serotoninergici 5HT2a. In modelli animali di iperattività dopaminergica l'aripiprazolo ha mostrato proprietà antagoniste e quelle agoniste in modelli animali di ipoattività dopaminergica. *In vitro*, l'aripiprazolo mostra un'elevata affinità di legame per i recettori dopaminergici D2 e D3, per quelli serotoninergici 5HT1a e 5HT2a e una moderata affinità per quelli dopaminergici D4, per quelli serotoninergici 5HT2c e 5HT7, quelli alfa1-adrenergici e quelli istaminici H1. L'aripiprazolo ha mostrato inoltre una moderata affinità di legame per il sito della ricaptazione della serotonina e un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici. L'interazione con sottotipi recettoriali diversi da quelli dopaminergici e serotoninergici può spiegare alcuni degli altri effetti clinici dell'aripiprazolo. Dosaggi di aripiprazolo compresi tra 0,5 e 30 mg somministrati una volta al giorno a soggetti sani per 2 settimane hanno prodotto una riduzione dose-dipendente del legame del  $^{11}C$ -raclopride, un ligando per i recettori D2/D3, al caudato e al putamen, rilevato mediante tomografia a emissione di positroni. **Ulteriori informazioni sugli studi clinici Schizofrenia:** in tre studi clinici a breve termine (da 4 a 6 settimane) controllati con placebo che hanno coinvolto 1.228 pazienti schizofrenici che presentavano sintomi positivi o negativi, l'aripiprazolo è stato associato a miglioramenti più ampi, statisticamente significativi nei sintomi psicotici rispetto al placebo. ABILIFY è efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale. In uno studio controllato con aripiprazolo, la proporzione dei pazienti che rispondono e che mantengono una risposta al trattamento a 52 settimane è stata simile in ambedue i gruppi (aripiprazolo 77% e aripiprazolo 73%). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripiprazolo (43%) che per quelli in trattamento con aripiprazolo (30%). Gli attuali punteggi nelle scale di valutazione usate come end-point secondari, inclusi PANSS e la scala di valutazione della depressione Montgomery-Asberg, hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto all'aripiprazolo. In uno studio di 26 settimane controllato con placebo in pazienti con schizofrenia cronica stabilizzata, il gruppo aripiprazolo ha avuto una riduzione significativamente maggiore nella percentuale di ricadute, 34% nel gruppo aripiprazolo e 57% nel gruppo placebo. **Aumento di peso:** negli studi clinici l'aripiprazolo non ha mostrato di indurre un aumento di peso clinicamente rilevante. In uno studio multinazionale sulla schizofrenia in doppio cieco di 26 settimane, controllato con olanzapina, che ha coinvolto 314 pazienti e nel quale l'end-point primario era l'aumento di peso, un numero significativamente inferiore di pazienti ha avuto un aumento di peso di almeno il 7% rispetto al basale (cioè un aumento di almeno 5,6 chili per un peso medio al basale di ~ 80,5 kg) nei pazienti in trattamento con aripiprazolo (N=18, o 13% dei pazienti valutabili) in confronto ai pazienti trattati con olanzapina (N=45, o 33% dei pazienti valutabili).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa orodispersibile di aripiprazolo è bioequivalente alle compresse di aripiprazolo, con velocità e grado di assorbimento simili. Le compresse orodispersibili di aripiprazolo possono essere utilizzate in alternativa alle compresse di aripiprazolo. **Absorbimento:** L'aripiprazolo è ben assorbito, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte entro 3-5 ore dopo la somministrazione. L'aripiprazolo va incontro ad un minimo metabolismo pre-sistemico. La biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è 87%. Un pasto ad alto contenuto di grassi non ha alcun effetto sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo. **Distribuzione:** L'aripiprazolo è ampiamente distribuito in tutto il corpo con un volume di distribuzione apparente di 4,9 l/kg, che indica una estesa distribuzione extra-vascolare. Alle concentrazioni terapeutiche aripiprazolo e deidro-aripiprazolo sono legati alle proteine plasmatiche in misura superiore al 99%, principalmente all'albumina. **Metabolismo:** L'aripiprazolo è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente attraverso tre percorsi di biotrasformazione: deidrogenazione, idrossilazione e N-dealchilazione. Sulla base degli studi *in vitro*, gli enzimi CYP3A4 e CYP2D6 sono responsabili per la deidrogenazione e per l'idrossilazione dell'aripiprazolo, e la N-dealchilazione è catalizzata dal CYP3A4. L'aripiprazolo è la molecola predominante nella circolazione sistemica. Allo steady state, deidro-aripiprazolo, il metabolita attivo, rappresenta circa il 40% dell'AUC dell'aripiprazolo nel plasma. **Eliminazione:** Le emivite medie di eliminazione per l'aripiprazolo sono approssimativamente di 75 ore nei forti metabolizzatori del CYP2D6 e approssimativamente di 146 ore nei metabolizzatori deboli del CYP2D6. La clearance totale corporea dell'aripiprazolo è di 0,7 ml/min/kg, primariamente per via epatica. Dopo una singola dose orale di  $^{14}C$ -aripiprazolo marcato, approssimativamente il 27% della radioattività somministrata è stata ritrovata nelle urine e approssimativamente il 60% nelle feci. Meno dell'1% dell'aripiprazolo immodificato è risultato escreto nelle urine e approssimativamente il 18% è stato ritrovato immodificato nelle feci. **FARMACOCINETICA IN GRUPPI SPECIALI DI PAZIENTI. Anziani:** Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra soggetti sani anziani e giovani adulti né c'è stato alcun effetto rilevabile dell'età nell'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti schizofrenici. **Sesso:** Non ci sono differenze nella farmacocinetica dell'aripiprazolo tra uomini e donne sani né è stato rilevato alcun effetto del sesso nell'analisi della farmacocinetica in una popolazione di pa-

zienti schizofrenici. **Fumo e Razza:** Una valutazione farmacocinetica di popolazione non ha rivelato evidenza di differenze clinicamente significative correlate alla razza o effetti del fumo sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo. **Malattia renale:** Le caratteristiche farmacocinetiche dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo sono risultate simili nei pazienti con grave malattia renale rispetto a soggetti giovani sani. **Malattia epatica:** In uno studio a dose singola in soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) non è stato mostrato un effetto significativo della disfunzione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e del deidro-aripiprazolo, ma lo studio includeva solo 3 pazienti con cirrosi epatica di classe C, che non è sufficiente a trarre delle conclusioni sulla sua capacità metabolica.



### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di sicurezza non clinici non hanno rivelato pericoli specifici per l'uomo sulla base degli studi farmacologici convenzionali di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, di potenziale cancerogenico e di tossicità per la riproduzione. Effetti significativi dal punto di vista della tossicità sono stati osservati solo a dosi o ad esposizioni ampiamente superiori a quelle massime umane indicando che questi effetti hanno una rilevanza clinica limitata o nulla. Queste hanno incluso: tossicità adrenocorticale dose-dipendente (accumulo di pigmento lipofuscino e/o perdita di parenchima cellulare) nei ratti dopo 104 settimane a dosi comprese tra 20 e 60 mg/kg/die (da 3 a 10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo) e aumento di carcinomi della corteccia surrenale e carcinomi in combinazione con adenomi adrenocorticali in femmine di ratto a 60 mg/kg/die (10 volte la media dell'AUC allo steady state alla dose massima raccomandata nell'uomo).

La più alta esposizione non carcinogenica nelle femmine di ratto è stata 7 volte l'esposizione umana alla dose raccomandata. Un reperto aggiuntivo è stata la litiasi biliare come risultato della precipitazione dei solfoconiugati degli idrossimetaboliti dell'aripiprazolo nella bile di scimmia dopo dosi orali ripetute comprese tra 25 e 125 mg/kg/die (da 1 a 3 volte la media allo steady state dell'AUC alla dose clinica massima raccomandata o da 16 a 81 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup>). Tuttavia, le concentrazioni di solfoconiugati dell'idrossiaripiprazolo nella bile umana alle massime dosi proposte, 30 mg al giorno, non sono state superiori al 6% delle concentrazioni biliari rilevate nelle scimmie nello studio di 39 settimane e sono ben al di sotto (6%) dei loro limiti di solubilità *in vitro*. Sulla base dei risultati di una serie completa di test standard di genotossicità, l'aripiprazolo è considerato non genotossico. L'aripiprazolo non ha influenzato la fertilità negli studi di tossicità riproduttiva. Sono stati osservati segni di tossicità sullo sviluppo, compresi una ritardata ossificazione fetale dose dipendente e possibili effetti teratogeni, nei ratti a dosi risultanti da esposizioni subterapeutiche (sulla base dell'AUC) e nei conigli a dosi risultanti da una esposizione da 5 a 11 volte l'AUC media allo steady state alla dose massima clinica raccomandata. Tossicità materna si è verificata a dosaggi simili a quelli scatenanti la tossicità dello sviluppo del feto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

**ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili:** Calcio silicato, Sodio croscarmellose, Crospovidone, Silicio diossido, Xilitolo, Cellulosa microcristallina, Aspartame (E951), Potassio acesulfame, Aroma vaniglia (inclusa vanillina ed etil vanillina), Acido tartarico, Magnesio stearato, Ossido di ferro rosso (E172).  
**ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili:** Calcio silicato, Sodio croscarmellose, Crospovidone, Silicio diossido, Xilitolo, Cellulosa microcristallina, Aspartame (E951), Potassio acesulfame, Aroma vaniglia (inclusa vanillina ed etil vanillina), Acido tartarico, Magnesio stearato, Ossido di ferro giallo (E172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 14 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. Astuccio da 28 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. Astuccio da 49 x 1 compresse in blister di alluminio crudo divisibile per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road - Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Regno Unito

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

**ABILIFY 10 mg compresse orodispersibili:** EU/1/04/276/024-026. **ABILIFY 15 mg compresse orodispersibili:** EU/1/04/276/027-029

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 giugno 2004.

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2006.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Prezzi al pubblico: Abilify 5 mg da 28 compresse €131,70 - Abilify 10 mg da 28 compresse €140,49 - Abilify 15 mg da 28 compresse €140,49

Abilify Compresse Orodispersibili 10 mg da 28 compresse €140,49 - Abilify Compresse Orodispersibili 15 mg da 28 compresse €140,49

Abilify Soluzione Orale 150 ml €131,70

Classe A - RR: medicinale soggetto a prescrizione medica e piano terapeutico.



**Bristol-Myers Squibb**  
NEUROSCIENZE

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Via Virgilio Maroso 50 - 00142 Roma

# Riassunto delle caratteristiche del prodotto



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STILIDEN 10 mg/ml gocce orali, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml (1 ml corrisponde a 20 gocce) di STILIDEN contiene:

Paroxetina HCl 11,11 mg (corrispondenti a 10 mg di paroxetina base)

Per gli eccipienti vedere 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali. Flacone da 30 ml

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di:

- Episodio di depressione maggiore
- Disturbo ossessivo compulsivo
- Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia
- Disturbo d'ansia sociale/fobia sociale
- Disturbo d'ansia generalizzata
- Disturbo da stress post-traumatico

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il flacone è fornito di un contagocce graduato a 1 ml (1 ml corrisponde a 20 gocce pari a 10 mg di paroxetina base libera). 1 goccia corrisponde a 0,5 mg di paroxetina base libera. Si raccomanda di somministrare STILIDEN gocce in un'unica assunzione al mattino durante la colazione. Le gocce vanno diluite in acqua. **Episodi di depressione maggiore.** La dose raccomandata è di 20 mg, una volta al giorno. In generale, il miglioramento nei pazienti inizia dopo una settimana, ma può divenire evidente solo dalla seconda settimana di terapia. Come per tutti i farmaci antidepressivi, il dosaggio deve essere rivisto e aggiustato se necessario entro le prime tre-quattro settimane dall'inizio della terapia ed in seguito come ritenuto clinicamente appropriato. In alcuni pazienti, che hanno una risposta insufficiente alla dose di 20 mg, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 50 mg al giorno, con aumenti graduali di 10 mg, in base alla risposta del paziente. I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno sei mesi per assicurarsi che siano liberi da sintomi. **Disturbo ossessivo compulsivo.** La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con una dose di 20 mg al giorno e la dose può essere aumentata gradualmente, con aumenti di 10 mg sino alla dose raccomandata. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale del dosaggio fino ad un massimo di 60 mg al giorno. I pazienti con disturbo ossessivo compulsivo devono essere trattati per un periodo sufficiente per assicurarsi che siano liberi da sintomi. Tale periodo può essere di diversi mesi o anche più lungo (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche). **Disturbo da attacchi di panico.** La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con una dose di 10 mg al giorno e la dose aumentata gradualmente, con aumenti di 10 mg alla dose raccomandata, in base alla risposta del paziente. Un basso dosaggio iniziale è raccomandato per ridurre al minimo il potenziale peggioramento della sintomatologia da panico, come si è osservato generalmente nel trattamento iniziale di questo disturbo. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose fino ad un massimo di 60 mg al giorno. I pazienti con disturbo da attacchi di panico devono essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare che siano liberi da sintomi. Tale periodo può essere di diversi mesi o anche più lungo (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche). **Disturbo d'ansia sociale/fobia sociale.** La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al giorno. L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche). **Disturbo d'ansia generalizzata.** La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al giorno. L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche). **Disturbo da stress post-traumatico.** La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al giorno.

L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche). **INFORMAZIONI GENERALI. Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina.** Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e sezione 4.8 Effetti indesiderati). Il regime a riduzioni graduali della posologia usato negli studi clinici ha utilizzato un decremento progressivo del dosaggio giornaliero pari a 10 mg ad intervalli settimanali. Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerati, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose ma in modo più graduale. **POPOLAZIONI SPECIALI:** • **Anziani.** Nei soggetti anziani è stato riscontrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina, tuttavia il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello osservato in soggetti più giovani. Il trattamento deve iniziare alle stesse dosi utilizzate nell'adulto. In alcuni pazienti può essere utile l'incremento della dose, ma la dose massima non deve superare i 40 mg al giorno. • **Bambini e adolescenti (7-17 anni).** La paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini ed adolescenti in quanto è stato riscontrato in studi clinici controllati come la paroxetina sia associata ad un aumento del rischio di comportamento suicidario e di atteggiamento ostile. Inoltre in tali studi l'efficacia non è stata dimostrata in modo adeguato (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e sezione 4.8 Effetti indesiderati). • **Bambini di età inferiore ai 7 anni.** L'uso di paroxetina in bambini di età inferiore a 7 anni non è stato studiato. La paroxetina non deve essere usata fino a quando la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di età non siano state determinate. • **Insufficienza renale/epatica.** In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o in pazienti con insufficienza epatica è stato riscontrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina. Pertanto il dosaggio deve essere limitato alle dosi più basse dell'intervallo posologico.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla paroxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. La paroxetina è controindicata in associazione con farmaci inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO-inibitori). Il trattamento con paroxetina può essere iniziato: • due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un MAO-inibitore non reversibile o • almeno 24 ore dopo l'interruzione del trattamento con un MAO-inibitore reversibile (per esempio moclobemide). L'inizio della terapia con qualsiasi MAO-inibitore deve avvenire ad almeno una settimana di distanza dall'interruzione del trattamento con paroxetina. La paroxetina non deve essere usata in associazione a tioridazina poiché, come con altri farmaci inibitori dell'enzima epatico CYP450 2D6, la paroxetina può elevare i livelli plasmatici della tioridazina (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). La somministrazione di tioridazina da sola può indurre prolungamento dell'intervallo QTc associato a gravi aritmie ventricolari quali torsioni di punta e morte improvvisa.

### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento con paroxetina deve essere iniziato con cautela due settimane dopo la cessazione del trattamento con MAO-inibitori irreversibili o 24 ore dopo la cessazione del trattamento con MAO-inibitori reversibili. Il dosaggio di paroxetina deve essere aumentato gradualmente fino a raggiungere una risposta ottimale (vedere 4.3 Controindicazioni e 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione). **Bambini ed adolescenti (7-17 anni).** La paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. In studi clinici è stato osservato un aumento dei comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e atteggiamenti ostili (prevalentemente aggressività, comportamento oppositivo e rabbia) più frequentemente nei bambini e negli adolescenti trattati con paroxetina in confronto 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. Inoltre in tali studi l'efficacia non è stata dimostrata in modo adeguato e non esistono dati di sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati). **Suicidio/ideazione suicidaria.** La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio. Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere

attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale con tutte le terapie antidepressive che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento. Altre patologie psichiatriche per le quali la paroxetina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore. Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. È possibile un aumento del rischio di comportamento suicidario in giovani-adulti di 18-29 anni. I giovani-adulti devono essere pertanto attentamente controllati nel corso del trattamento. Non esistono dati sufficienti relativi al rischio di comportamento suicidario durante il trattamento di pazienti mai trattati prima, tuttavia deve essere garantito un attento controllo. I pazienti (e chi si prende cura di essi) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di ideazioni/comportamenti suicidari o di pensieri di autolesionismo e, se tali sintomi si presentano, devono immediatamente consultare un medico. **Acatisia.** L'uso di paroxetina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso. **Sindrome serotoninergica/sindrome maligna da neurolettici.** In rare occasioni, sono stati riportati casi suggestivi di comparsa della sindrome serotoninergica o della sindrome maligna da neurolettici, in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare quando somministrata in concomitanza ad altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici. Poiché tali sindromi possono comportare condizioni di potenziale pericolo di vita, si deve interrompere il trattamento con paroxetina in caso di comparsa di tali eventi (caratterizzati da quadri di sintomi, quali ipertermia, rigidità, miocloni, squilibri del sistema autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale compresi confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve a delirio e coma) e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. La paroxetina non deve essere usata in associazione a precursori della serotonina (quali L-triptofano, oxitriptano) a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere sezioni 4.3 Controindicazioni e 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). **Mania.** Come con tutti gli antidepressivi, la paroxetina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi positiva per mania. La paroxetina deve essere sospesa in tutti i pazienti che entrano in una fase maniacale. **Insufficienza renale/epatica.** Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza renale grave o nei pazienti con insufficienza epatica (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **Diabete.** Nei pazienti diabetici il trattamento con gli SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario modificare il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali. **Epilessia.** Come con altri antidepressivi, la paroxetina deve essere usata con cautela in pazienti con epilessia. **Convulsioni.** L'incidenza complessiva di convulsioni in pazienti trattati con paroxetina è inferiore allo 0,1%. Il farmaco deve essere sospeso in tutti i pazienti che presentano convulsioni. **Terapia elettroconvulsivante (ECT).** Esiste esperienza clinica limitata nella somministrazione concomitante di paroxetina con terapia elettroconvulsivante (ECT). **Glaucoma.** Come con altri SSRI, la paroxetina infrequentemente causa miopriasi e deve essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi positiva per glaucoma. **Patologie cardiovascolari.** In pazienti con patologie cardiovascolari devono essere osservate le precauzioni consuete. **Iponatremia.** Raramente è stata riportata iponatremia, prevalentemente negli anziani. Deve essere esercitata cautela anche in quei pazienti a rischio di iponatremia, per esempio per terapie concomitanti e cirrosi. L'iponatremia è in genere reversibile dopo la sospensione della paroxetina. **Emorragie.** Con gli SSRI sono stati riportati casi di disturbi emorragici a livello cutaneo, quali ecchimosi e porpora. Sono state riportate altre manifestazioni emorragiche, per esempio emorragie gastrointestinali. I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio. Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, a farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica o ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie [per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), COX-2 inibitori] e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie. **Saccarosio.** Il prodotto contiene saccarosio; pertanto pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, con sindrome di malassorbimento di glucosio/galattosio o con insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti. **Alcool etilico.** Il prodotto contiene aroma anice che è a base di alcool etilico; la quantità risultante di alcool etilico nel prodotto medicinale è pari 26,4 mg/ml, pertanto ogni dose contiene una quantità di alcool compresa tra 0,0264 g e 0,158 g. Di ciò si tenga conto nei pazienti che soffrono di alcolismo, nelle donne in gravidanza o che allattano, nei bambini e nei pazienti che soffrono di malattie epatiche o epilessia. Per chi svolge attività sportiva, l'uso di medicinali contenenti alcool etilico può determinare positività ai test antidoping in rapporto ai limiti di concentrazione alcolemica indicata da alcune federazioni sportive. **Glutine.** Il prodotto può essere assunto senza rischio dai soggetti affetti da celiachia. **Sintomi**

**da sospensione osservati in caso di interruzione del trattamento con paroxetina.** I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati). Negli studi clinici gli eventi indesiderati osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 30% dei pazienti in trattamento con paroxetina, in confronto al 20% dei pazienti trattati con placebo: l'insorgenza di sintomi da sospensione non è la stessa nei casi in cui un farmaco induce assuefazione o dipendenza. Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose. Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di paroxetina, quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina", sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

**Farmaci serotoninergici.** Come con altri SSRI, la somministrazione contemporanea con farmaci serotoninergici (compresi MAO-inibitori, L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, litio e preparazioni a base di erba di san Giovanni – *Hypericum perforatum*) può portare alla insorgenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere sezione 4.3 Controindicazioni e sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Si deve consigliare cautela ed è richiesto un più attento controllo clinico quando tali farmaci sono somministrati in concomitanza con paroxetina. **Enzimi preposti al metabolismo dei farmaci.** Il metabolismo e la farmacocinetica della paroxetina possono essere influenzati dalla induzione o dalla inibizione degli enzimi che metabolizzano i farmaci. Qualora la paroxetina sia somministrata in concomitanza con un farmaco noto per essere inibitore del metabolismo enzimatico, deve essere preso in considerazione l'uso delle dosi più basse dell'intervallo posologico. In caso di somministrazione in concomitanza con farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina), non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualsiasi successiva modifica della posologia deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia). **Proclidina:** la somministrazione giornaliera di paroxetina aumenta in modo significativo i livelli plasmatici di proclidina. Se si osservano effetti anticolinergici, la dose di proclidina deve essere ridotta. **Anticonvulsivanti:** carbamazepina, fenitoina, sodio valproato. La somministrazione concomitante non sembra mostrare alcun effetto sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico nei pazienti epilettici. **Potenza inibitoria di paroxetina sul CYP2D6.** Come altri antidepressivi, inclusi altri SSRI, la paroxetina inibisce l'enzima CYP2D6 del citocromo epatico P450. L'inibizione del CYP2D6 può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci in co-somministrazione, metabolizzati da questo enzima. Sono compresi tra questi farmaci alcuni antidepressivi triciclici (ad esempio clomipramina, nortriptina e desipramina), neurolettici fenotiazinici (ad esempio perfenazina e tiordiazina, vedere sezione 4.3 Controindicazioni), risperidone, alcuni antiaritmici di Tipo 1 C (ad esempio propafenone e flecainide) e metoprololo. Non è raccomandato l'uso di paroxetina in associazione con metoprololo, somministrato nella insufficienza cardiaca, a causa del ridotto indice terapeutico del metoprololo in questa indicazione. **Alcool.** Come con altri farmaci psicotropi, i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool in corso di trattamento con paroxetina. **Anticoagulanti orali.** Può presentarsi una interazione farmacodinamica tra paroxetina e anticoagulanti orali. L'uso concomitante di paroxetina ed anticoagulanti orali può portare ad un aumento della attività anticoagulante ed al rischio di emorragie. Pertanto la paroxetina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico ed altri antiaggreganti piastrinici.** Può verificarsi una interazione farmacodinamica tra paroxetina e FANS/acido acetilsalicilico. L'uso concomitante di paroxetina e FANS/acido acetilsalicilico può portare ad un aumento del rischio di emorragie (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica o ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie [per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), COX-2 inibitori] e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie.

#### 4.6 Gravidanza ed allattamento

**Gravidanza.** La paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato. Deve essere richiesto alle donne che stanno pianificando una gravidanza o alle donne che iniziano una gravidanza durante la terapia di consultare il proprio medico. L'interruzione brusca durante la gravidanza deve essere evitata

(vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina", sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di paroxetina continua negli stadi più avanzati della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre. I sintomi seguenti si possono presentare nei neonati in seguito all'uso materno di paroxetina negli stadi più avanzati della gravidanza: distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. Tale sintomatologia potrebbe essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore). Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma non hanno indicato effetti dannosi diretti rispetto alla gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Uno studio sugli esiti della gravidanza a seguito di esposizione materna ad antidepressivi nel corso del primo trimestre di gravidanza ha indicato un possibile lieve aumento del rischio di malformazioni congenite, ad esempio difetti del setto ventricolare, in bambini nati da madri trattate con paroxetina. Altri studi, comunque, non forniscono segnali di una associazione con malformazioni congenite.

**Allattamento.** Piccole quantità di paroxetina sono escrete nel latte materno. In studi pubblicati, le concentrazioni sieriche in neonati allattati al seno erano non rilevabili (<2 ng/ml) o molto basse (<4 ng/ml). In questi neonati non è stato osservato alcun segno degli effetti del farmaco. Tuttavia la paroxetina non deve essere usata durante l'allattamento a meno che i benefici attesi per la madre giustificino i potenziali rischi per il feto.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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 devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari. Sebbene la paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psichici e motori indotti dalla assunzione di alcool, non è consigliato l'uso concomitante di paroxetina e alcool.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Alcune delle reazioni avverse al farmaco sotto riportate possono diminuire in intensità e frequenza con la continuazione del trattamento e non comportano generalmente interruzione della terapia. Le reazioni avverse sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: *molto comuni* (>1/10), *comuni* (>1/100, <1/10), *non comuni* (>1/1000, <1/100), *rare* (>1/10000, <1/10000), *molto rare* (<1/10000), incluse segnalazioni isolate.

#### Disturbi ematologici e del sistema linfatico

*Non comuni:* disturbi emorragici, in particolare a carico della cute e delle mucose (per lo più ecchimosi).

*Molto rari:* trombocitopenia.

#### Disturbi del sistema immunitario

*Molto rari:* reazioni allergiche (incluse orticaria ed angioedema).

#### Disturbi endocrini

*Molto rari:* sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

#### Disturbi del metabolismo e nutrizionali

*Comuni:* diminuzione dell'appetito.

*Rari:* iponatremia.

L'iponatremia è stata soprattutto riportata in pazienti anziani ed è talvolta dovuta alla sindrome di inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

#### Disturbi psichiatrici

*Comuni:* sonnolenza, insonnia.

*Non comuni:* confusione, allucinazioni.

*Rari:* reazioni maniacali, agitazione, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, acatisia (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Tali sintomi possono essere dovuti alla patologia di base.

#### Disturbi del sistema nervoso

*Comuni:* vertigini, tremori.

*Non comuni:* disturbi extrapiramidali.

*Rari:* convulsioni.

*Molto rari:* sindrome serotoninergica (i sintomi possono includere agitazione, confusione, diaforesi, allucinazioni, iperreflessia, mioclono, brividi, tachicardia e tremore).

Sono stati riportati casi di disturbi extrapiramidali, inclusa distonia oro-facciale, a volte in pazienti già affetti da disturbi del movimento o in pazienti in trattamento con neurolettici.

#### Disturbi oculari

*Comuni:* visione offuscata.

*Molto rari:* glaucoma acuto.

#### Disturbi cardiaci

*Non comuni:* tachicardia sinusale.

*Rari:* bradicardia.

#### Disturbi vascolari

*Non comuni:* aumento o calo transitorio della pressione arteriosa.

Sono stati riportati aumenti o cali transitori della pressione arteriosa in seguito a

trattamento con paroxetina, di solito in pazienti con preesistente ipertensione o ansia.

#### Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

*Comuni:* sbadiglio.

#### Disturbi gastrointestinali

*Molto comuni:* nausea.

*Comuni:* stipsi, diarrea, secchezza delle fauci.

*Molto rari:* emorragie gastrointestinali.

#### Disturbi epato-biliari

*Rari:* incremento degli enzimi epatici.

*Molto rari:* eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata ad ittero e/o insufficienza epatica).

Sono stati riportati incrementi degli enzimi epatici. Nel periodo successivo all'immissione in commercio sono stati anche riferiti, molto raramente, eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata a ittero e/o insufficienza epatica). Si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento nel caso di prolungato incremento dei valori dei test di funzionalità epatica.

#### Disturbi della cute e del sottocutaneo

*Comuni:* sudorazione.

*Non comuni:* rash cutaneo, prurito.

*Molto rari:* reazioni di fotosensibilità.

#### Disturbi renali ed urinari

*Non comuni:* ritenzione urinaria.

#### Disturbi del sistema riproduttivo e mammari

*Molto comuni:* disfunzioni sessuali.

*Rari:* iperprolattinemia/galattorrea.

*Molto rari:* priapismo.

#### Disturbi muscoloscheletrici

*Rari:* artralgia, mialgia.

#### Disturbi generali e relativi al sito di somministrazione

*Comuni:* astenia, aumento del peso corporeo.

*Molto rari:* edema periferico.

#### Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina.

*Comuni:* vertigini, disturbi sensoriali, disturbi del sonno, ansia, cefalea. *Non comuni:* agitazione, nausea, tremore, confusione, sudorazione, instabilità emotiva, disturbi della visione, palpitazioni, diarrea, irritabilità. L'interruzione del trattamento con paroxetina (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emozionale, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con paroxetina, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione e sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). **Eventi avversi osservati in corso di studi clinici in pazienti in età pediatrica.** Durante studi clinici a breve termine (fino a 10-12 settimane) in bambini ed adolescenti sono stati riportati i seguenti eventi avversi, nei pazienti trattati con paroxetina con una frequenza pari ad almeno il 2% dei pazienti e tali eventi si sono verificati con una incidenza per lo meno due volte superiore rispetto al placebo: aumento dei comportamenti correlati al suicidio (compresi tentativi di suicidio e ideazioni suicidarie), comportamento autolesionistico e incremento dell'atteggiamento ostile. Ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio sono stati osservati principalmente durante studi clinici con adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore. L'incremento dell'atteggiamento ostile si è presentato in particolare nei bambini con disturbo ossessivo compulsivo, specialmente nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Ulteriori eventi che sono stati osservati più frequentemente nel gruppo trattato con paroxetina rispetto a quello trattato con placebo sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore). Negli studi dove è stato utilizzato il regime terapeutico con riduzioni graduali della dose, i sintomi riportati durante la fase di riduzione graduale o al momento della interruzione del trattamento con paroxetina, osservati con una frequenza pari ad almeno il 2% dei pazienti e che si sono verificati con una incidenza per lo meno due volte superiore rispetto al placebo, sono stati: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, vertigini, nausea e dolore addominale (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

#### 4.9 Sovradosaggio

**Sintomi e segni.** Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio con paroxetina, appare evidente un ampio margine di sicurezza. L'esperienza nei casi di sovradosaggio di paroxetina ha indicato che, oltre ai sintomi descritti nella sezione 4.8 Effetti indesiderati, sono stati riportati vomito, midriasi, febbre, variazioni della pressione arteriosa, cefalea, contrazioni muscolari involontarie, agitazione, ansia e tachicardia. I pazienti si sono generalmente ripresi senza gravi sequele anche nei casi in cui la paroxetina è stata assunta, da sola, fino a dosi di 2000 mg. Eventi quali coma o alterazioni dell'ECG sono stati occasionalmente riferiti, molto raramente con esito fatale, ma in genere quando paroxetina è stata assunta in associazione

ad altri farmaci psicotropi, con o senza alcool. **Trattamento.** Non è noto nessun antidoto specifico. Il trattamento deve basarsi sulle misure generali utilizzate nel trattamento del sovradosaggio con antidepressivi. Qualora appropriato, si consiglia svuotamento gastrico attraverso induzione di emesi o lavanda gastrica o entrambi. Successivamente allo svuotamento, può essere somministrato carbone attivo, 20 o 30 g ogni 4-6 ore durante le prime 24 ore dopo l'ingestione. È indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei segni vitali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi – inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06A B05. **Meccanismo di azione.** Paroxetina è un potente e selettivo inibitore della ricaptazione della 5-idrossitriptamina (5-HT; serotonina); la sua azione antidepressiva e la sua efficacia nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo, disturbo d'ansia sociale/fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo da stress post-traumatico e disturbo da attacchi di panico si ritengono correlate a questa specifica inibizione della ricaptazione della 5-HT nei neuroni cerebrali. Paroxetina non è chimicamente correlabile ai triciclici, tetraciclici ed agli altri antidepressivi disponibili. Paroxetina ha bassa affinità per i recettori colinergici di tipo muscarinico e studi negli animali hanno evidenziato solo deboli proprietà anticolinergiche. In accordo con questa selettività d'azione, alcuni studi *in vitro* hanno evidenziato che, a differenza degli antidepressivi triciclici, paroxetina ha bassa affinità per gli alfa 1, alfa 2 e beta-adrenorecettori, per i recettori dopaminergici (D2), per i recettori 5-HT1 like e 5-HT2, e per quelli dell'istamina (H1). Questa mancanza di interazione con i recettori post-sinaptici *in vitro* è stata confermata dagli studi *in vivo*, che hanno dimostrato l'assenza di proprietà depressive sul sistema nervoso centrale e di proprietà ipotensive. **Effetti farmacodinamici.** Paroxetina non altera le funzioni psicomotorie e non potenzia gli effetti depressivi dell'etanolo. Analogamente ad altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, paroxetina causa sintomi correlati all'eccessiva stimolazione del recettore della serotonina in caso di somministrazione ad animali precedentemente trattati con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) o triptofano. Studi relativi al comportamento e al EEG indicano come paroxetina sia debolmente attivante a dosi in genere maggiori di quelle richieste per inibire la ricaptazione della serotonina. Le proprietà attivanti non sono per loro natura "anfetamino-simili". Studi nell'animale indicano che paroxetina è ben tollerata dal sistema cardiovascolare. Paroxetina non causa modifiche significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG dopo somministrazione a soggetti sani. Studi indicano che paroxetina, al contrario degli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina, ha una più ridotta propensione ad inibire gli effetti antipertensivi della guanetidina. Paroxetina, nel trattamento dei disturbi depressivi, dimostra una efficacia comparabile a quella degli antidepressivi standard. Esiste anche una certa evidenza che paroxetina possa avere un valore terapeutico nei pazienti che non rispondono alla terapia standard. La somministrazione della dose al mattino non ha alcun effetto negativo sulla qualità o la durata del sonno. Inoltre i pazienti, quando rispondono alla terapia con paroxetina, possono riportare un miglioramento del sonno. **Risposta alla dose.** Negli studi a dose fissa la curva dose risposta si presenta piatta, non indicando un vantaggio in termini di efficacia nell'utilizzo di dosi più alte di quelle raccomandate. Tuttavia esistono alcuni dati clinici che suggeriscono che incrementi successivi della dose possono essere di beneficio per alcuni pazienti. **Efficacia a lungo termine.** L'efficacia a lungo termine di paroxetina nella depressione è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 52 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute: le ricadute nei pazienti trattati con paroxetina (20-40 mg al giorno) si verificavano nel 12% dei casi, in confronto al 28% dei casi nei pazienti che assumevano placebo. L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo è stata esaminata in tre studi di mantenimento di 24 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute. In uno dei tre studi è stata raggiunta una differenza significativa nella proporzione dei pazienti con ricadute tra paroxetina (38%) e placebo (59%). L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento del disturbo da attacchi di panico è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 24 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute: le ricadute nei pazienti trattati con paroxetina (10-40 mg al giorno) si verificavano nel 5% dei casi, in confronto al 30% dei casi nei pazienti che assumevano placebo. Questo è stato supportato da uno studio di mantenimento di 36 settimane. L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento dei disturbi d'ansia sociale e d'ansia generalizzata e del disturbo da stress post-traumatico non è stata sufficientemente dimostrata.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Absorbimento.** Paroxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale e va incontro a metabolismo di primo passaggio. A causa del metabolismo di primo passaggio, la quantità di paroxetina disponibile nella circolazione sistemica è inferiore a quella assorbita dal tratto gastrointestinale. In caso di aumento del carico corporeo a seguito di dosi singole più alte o di dosi multiple si verificano una saturazione parziale dell'effetto di primo passaggio e una riduzione della clearance

plasmatica. Ciò comporta un aumento non proporzionato delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina e pertanto i parametri farmacocinetici non sono costanti, con conseguente cinetica non lineare. Tuttavia la non linearità è generalmente modesta ed è limitata a quei soggetti che raggiungono bassi livelli plasmatici a bassi dosaggi. I livelli sistemici di steady-state sono raggiunti entro 7-14 giorni dall'inizio del trattamento con le formulazioni a rilascio immediato o controllato e la farmacocinetica non sembra variare durante il trattamento a lungo termine.

**Distribuzione.** Paroxetina risulta ampiamente distribuita nei tessuti ed i calcoli farmacocinetici indicano che solo l'1% della paroxetina presente nell'organismo si trova nel plasma. Circa il 95% della paroxetina presente nel plasma è legato alle proteine alle concentrazioni terapeutiche. Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di paroxetina e gli effetti clinici (eventi avversi ed efficacia). Il passaggio nel latte materno umano, e nei feti degli animali di laboratorio, avviene in piccole quantità. **Metabolismo.** I principali metaboliti di paroxetina sono prodotti polari e coniugati di ossidazione e di metilazione, che vengono prontamente eliminati. In considerazione della loro relativa mancanza di attività farmacologica, è estremamente improbabile che possano contribuire agli effetti terapeutici della paroxetina. Il metabolismo non compromette la selettività di azione di paroxetina sulla ricaptazione neuronale di serotonina. **Eliminazione.** L'escrezione urinaria di paroxetina immodificata è generalmente meno del 2%, mentre quella dei metaboliti è circa il 64% della dose. Circa il 36% della dose è escreto nelle feci, probabilmente attraverso la bile, di cui la paroxetina immodificata rappresenta meno dell'1% della dose. Pertanto paroxetina è eliminata quasi completamente per via metabolica. L'escrezione dei metaboliti è bifasica, essendo all'inizio il risultato del metabolismo di primo passaggio e successivamente controllata dalla eliminazione sistemica di paroxetina. L'emivita di eliminazione è variabile, ma è generalmente di circa un giorno. **POPOLAZIONI SPECIALI DI PAZIENTI: Anziani e insufficienza renale/epatica.** Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina è stato osservato in soggetti anziani e in soggetti con grave insufficienza renale ed in soggetti con insufficienza epatica, ma il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello dei soggetti adulti sani.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici sono stati condotti nella scimmia Rhesus e nel ratto albino; in entrambe le specie il profilo metabolico è simile a quello descritto nell'uomo. Come atteso con amine lipofile, inclusi gli antidepressivi triciclici, è stata rilevata nei ratti una fosfolipidosi. Fosfolipidosi non è stata osservata negli studi sui primati, della durata fino ad un anno, a dosi sei volte più elevate di quelle dell'intervallo raccomandato di dosaggi clinici. Cancerogenesi: in studi di due anni condotti nel topo e nel ratto, paroxetina non ha mostrato effetti cancerogeni. Genotossicità: non è stata osservata genotossicità in una serie di test *in vitro* e *in vivo*. Studi di tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato che paroxetina influenza la fertilità nel maschio e nella femmina. Nel ratto sono stati osservati un aumento della mortalità della prole ed un ritardo nella ossificazione. Questi ultimi effetti sono probabilmente correlati alla tossicità materna e non sono considerati un effetto diretto sul feto/neonato.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Betadex E 459, Saccarosio, Aroma anice (anetolo, acqua, alcool etilico), Sodio benzoato E 211, Acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna

### 6.3 Periodo di validità

3 anni nel contenitore originale integro. 15 giorni dopo la prima apertura del flacone.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato contenente 30 ml di soluzione, chiuso con una capsula a vite di alluminio bianca. Al flacone è unito un contagocce in vetro con capsula *child-proof* in polipropilene.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LIFEPHARMA S.p.A.

Via dei Lavoratori, 54 – 20092 Cinisello Balsamo (MI)

Concessionario per la vendita: Novartis Farma S.p.A.

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STILIDEN 10 mg/ml gocce orali, soluzione AIC: 036451019

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Marzo 2006

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2006

Decisione commissione 29.03.05 + determinazione AIFA 20.10.05  
+ comunicato AIFA – Nov. 05

STILIDEN – SSN Classe A – Prezzo al pubblico: 12,82 euro



Novartis Farma S.p.A. – Largo Umberto Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

Tel. 02 96541 – Fax 02 96543275 – www.novartis.it