

Cipralex®

N06AB10

Escitalopram

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Cipralex 5 mg compresse rivestite con film. Cipralex 10 mg compresse rivestite con film. Cipralex 15 mg compresse rivestite con film. Cipralex 20 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Cipralex 5 mg: ogni compressa contiene 5 mg di escitalopram (come ossalato). Cipralex 10 mg: ogni compressa contiene 10 mg di escitalopram (come ossalato). Cipralex 15 mg: ogni compressa contiene 15 mg di escitalopram (come ossalato). Cipralex 20 mg: ogni compressa contiene 20 mg di escitalopram (come ossalato). Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1 Lista degli eccipienti. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse rivestite con film. Cipralex 5 mg: compressa rotonda, bianca, rivestita con film riportante "EK" su un lato della compressa. Cipralex 10 mg: compressa ovale, bianca, divisibile, rivestita con film riportante "EL" su un lato della compressa. Cipralex 15 mg: compressa ovale, bianca, divisibile, rivestita con film riportante "EM" su un lato della compressa. Cipralex 20 mg: compressa ovale, bianca, divisibile, rivestita con film riportante "EN" su un lato della compressa. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** • Trattamento di episodi depressivi maggiori. • Trattamento dei disturbi da attacchi di panico con o senza agorafobia. **4.2 Posologia e metodo di somministrazione.** La sicurezza di una dose giornaliera superiore a 20 mg non è stata dimostrata. Cipralex viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo. **Episodi depressivi maggiori.** La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno. Per ottenere la risposta antidepressiva sono necessarie in genere 2-4 settimane. Dopo la risoluzione dei sintomi, è necessario un trattamento di almeno 6 mesi per il consolidamento della risposta. **Disturbi da attacchi di panico con o senza agorafobia.** Per la prima settimana di trattamento la dose iniziale raccomandata è 5 mg/die per poi essere aumentata a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, sulla base della risposta individuale del paziente. La massima efficacia si raggiunge dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi. **Anziani (> 65 anni).** Si raccomanda di iniziare il trattamento con metà della dose abituale, inoltre deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Bambini e adolescenti (< 18 anni).** Non è raccomandato l'uso, poiché sicurezza ed efficacia non sono state studiate in questa popolazione. **Ridotta funzionalità renale.** Non si ritiene necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con danno renale lieve o moderato. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale. CLcr minore di 30 ml/min (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Ridotta funzionalità epatica.** La dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 5 mg al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Metabolizzatori lenti del CYP2C19.** Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti nei confronti di CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 5 mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg (vedere sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). **Interruzione del trattamento.** Quando si interrompe il trattamento con Cipralex le dosi devono essere ridotte in modo graduale nell'arco di una-due settimane per evitare possibili sintomi di astinenza (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). **4.3 Controindicazioni.** • Ipersensibilità ad escitalopram o verso gli eccipienti del prodotto. • Trattamento in concomitanza con inibitori non selettivi irreversibili delle monoamminoossidasi (MAO-Inibitori) (vedere sezione 4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione). **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** L'utilizzo nei bambini e negli adolescenti con età inferiore ai 18 anni non è raccomandato per mancanza di Studi. Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili all'intera classe terapeutica degli SSRI. Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina; **Ansia paradossa.** Alcuni pazienti con disturbi da attacchi di panico possono riferire un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio della terapia con antidepressivi. Tale reazione paradossa di solito tende a decrescere nel corso di due settimane di trattamento. Si consiglia una dose iniziale bassa al fine di ridurre la probabilità di un effetto ansiogeno paradossale (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione); **Convulsioni.** Il medicinale deve essere sospeso in qualunque paziente che manifesti convulsioni. Gli SSRI devono essere evitati nei pazienti con epilessia instabile, ed in pazienti con epilessia controllata deve essere adottato un attento monitoraggio. Gli SSRI devono essere sospesi in caso di aumento della frequenza degli attacchi convulsivi. **Mania.** Gli SSRI devono essere usati con cautela in pazienti con una anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sempre sospesi in pazienti che stanno per entrare in una fase maniacale. **Diabete.** Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. In tal caso può essere necessario modificare la dose di insulina e/o ipoglicemico orale. **Suicidio.** L'esperienza clinica generale con gli SSRI evidenzia che il rischio di suicidio può aumentare durante le prime settimane di trattamento. Durante questo periodo i pazienti devono essere attentamente monitorati. **Iponatriemia.** Iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH), è stata riportata raramente con l'uso degli SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. Cautela è necessaria nei pazienti a rischio, quali anziani, pazienti cirrotici o pazienti trattati in concomitanza con farmaci noti per causare iponatriemia. **Emorragia.** Durante il trattamento con SSRI sono stati riferiti casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e purpura. Si consiglia particolare cautela in pazienti

ti che assumono SSRI in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare l'aggregazione piastrinica (per esempio, antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico o antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipindamolo come anche nei pazienti con precedenti patologie della coagulazione. **ECT (Terapia elettroconvulsiva).** I dati inerenti l'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI e ECT sono molto limitati in letteratura, pertanto si consiglia cautela. **Inibitori selettivi reversibili della MAO-A.** La combinazione di escitalopram con MAO-A inibitori non è generalmente raccomandata a causa del rischio di insorgenza della sindrome serotoninergica (vedi sezione 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione). Trattamenti concomitanti con MAO inibitori, non selettivi e irreversibili vedi sezione 4.5 Interazione con altri medicinali o altre forme di interazione. **Sindrome serotoninergica.** Si consiglia cautela nell'utilizzare escitalopram in concomitanza con medicinali con effetto serotoninergico come sumatriptano o altri triptani, tramadolo e triptofano. In rari casi è stata riportata la sindrome serotoninergica in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Una combinazione di sintomi, come agitazione, tremore, miocloni e ipertermia, possono indicare lo sviluppo di questa condizione. In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico. **Erba di St. John.** L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) può risultare in una aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere sezione 4.4 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). **Sintomi da astinenza.** Quando si interrompe il trattamento con Cipralex, ridurre le dosi in modo graduale nell'arco di una, due settimane per evitare eventuali sintomi di astinenza (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione); **Malattia coronarica cardiaca.** A causa della limitata esperienza clinica si raccomanda cautela in pazienti con malattia coronarica cardiaca (vedere sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza). **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Interazioni farmacodinamiche. ASSOCIAZIONI CONTROINDICATE. IMAO non selettivi.** Casi di gravi reazioni sono stati riportati in pazienti in trattamento con SSRI in cosomministrazione con inibitori non selettivi delle monoamminoossidasi (IMAO) ed in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con IMAO (vedere sezione 4.3 Controindicazioni). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati). La somministrazione di escitalopram e controindicata in cosomministrazione con IMAO non selettivi. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile ed almeno un giorno dopo l'interruzione del trattamento con l'IMAO reversibile (RIMA), moclobemide. Prima di iniziare un trattamento con IMAO non selettivi devono passare almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram. **ASSOCIAZIONI NON RACCOMANDATE. Inibitori selettivi delle MAO-A reversibili (moclobemide).** A causa del rischio della sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram e inibitori delle MAO-A non è raccomandata (vedi sezione 4.4). Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo raccomandato e potenziare il monitoraggio clinico. **Associazioni che richiedono cautela per l'uso. Selegilina.** In cosomministrazione con selegilina (inibitore MAO-B irreversibile), è richiesta cautela a causa del rischio di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state somministrate con escitalopram senza problemi. **Medicinali serotoninergici.** La cosomministrazione con farmaci ad azione serotoninergica (per esempio tramadolo, o sumatriptan ed altri triptani) può causare sindrome serotoninergica. **Medicinali che abbassano la soglia convulsiva.** Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in cosomministrazione con medicinali che abbassano tale soglia. **Litio, triptofano.** Sono stati riportati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono somministrati insieme a litio o triptofano, pertanto l'uso concomitante di SSRI e di queste specialità medicinali chiede cautela. **Erba di St. John.** L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) può risultare in una aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). **Emorragia.** Si possono verificare disturbi nella coagulazione in cosomministrazione con anticoagulanti orali. I pazienti in trattamento con anticoagulanti orali devono ricevere un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione all'inizio o al termine della terapia con escitalopram (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). **Alcol.** Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e l'alcol. Comunque, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile. **Interazioni farmacocinetiche. Effetti di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram.** Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato da CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 possono contribuire al metabolismo sebbene in quantità minore. Il metabolismo del maggiore metabolita S-DCT (escitalopram demetilato) sembra sia parzialmente catalizzato da CYP2D6. La cosomministrazione con specialità medicinali che inibiscono CYP2C19 può portare ad aumentate concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di tali specialità medicinali e g. omeprazolo. Una riduzione del dosaggio di escitalopram potrebbe essere necessario. La cosomministrazione di escitalopram nella forma racemica con cimetidina (inibitore enzimatico generale di moderata potenza) ha portato ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche della forma racemica (aumento < 45%). Si consiglia pertanto cautela nell'utilizzare dosi di escitalopram al limite superiore del range di dosaggio quando in cosomministrazione con dosi elevate di cimetidina. Escitalopram è stato dosato con un metodo non-stereoselettivo e pertanto l'entità dell'incremento dell'S-enantiomero farmacologicamente attivo non è nota. Quindi tali dati devono essere interpretati con cautela. **Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri prodotti medicinali.** Escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela nel somministrare escitalopram con prodotti medicinali che vengono metabolizzati prevalentemente da questo enzima e con un indice terapeutico più stretto, per esempio, flecainide, propafenone e metoprololo (quando usati nell'insufficienza cardiaca), o alcuni prodotti medicinali che agiscono a livello del SNC e che sono principalmente metabolizzate da CYP2D6 quali antidepressivi come desipramina, clomipramina, e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e aiperidolo. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario. La cosomministrazione con desipramina o metoprololo ha portato in entrambi i casi ad un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati CYP2D6. Studi *in vitro* hanno dimostrato che escitalopram può anche causare una debole inibizione del CYP2C19. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di specialità medicinali metabolizzate dal CYP2C19. **4.6 Gravidanza e allattamento. Gravidanza.** Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione al farmaco in gravidanza. In studi di tossicità ripro-

duttiva nel ratto effettuati con escitalopram, sono stati osservati effetti embrio-fetotossici ma nessun aumento dell'incidenza delle malformazioni (vedere sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Il rischio sull'uomo non è noto. Cipralex non deve essere usato durante la gravidanza a meno che strettamente necessario e solo dopo una attenta valutazione del rischio/beneficio.

Allattamento. Si prevede che escitalopram venga escreto nel latte. Non somministrare escitalopram a donne in corso di allattamento o interrompere l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sebbene escitalopram abbia dimostrato di non influire sulle funzioni intellettive o sulla performance psicomotoria, i medicinali psicoattivi possono in generale influenzare tali funzioni. I pazienti devono essere avvertiti del rischio che possa venire influenzata la loro capacità di guidare autoveicoli o manovrare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati. Le reazioni avverse si manifestano più frequentemente durante la prima o seconda settimana di trattamento, per poi diminuire d'intensità e frequenza con la continuazione del trattamento. Una brusca interruzione del trattamento con SSRI, dopo una prolungata somministrazione, può produrre in alcuni pazienti sintomi da astinenza; sebbene tali sintomi si possano verificare all'interruzione della terapia, i dati preclinici e clinici a disposizione non evidenziano che gli SSRI causino dipendenza. I sintomi da astinenza non sono stati sistematicamente valutati con escitalopram. Reazioni da astinenza si sono osservate con citalopram nella forma racema; capogiro, cefalea e nausea. La maggior parte di essi sono di media entità e autolimitanti. Le seguenti reazioni avverse sono avvenute più frequentemente con escitalopram che con placebo, in studi controllati in doppio cieco con placebo. Le frequenze elencate non sono corrette per il placebo.

Disturbi metabolici e nutrizionali	Comuni (>1/100, <1/10)	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comuni (>1/100, <1/10)	Diminuzione della libido, anorgasmia (femmine)
Disturbi del sistema nervoso centrale	Comuni (>1/100, <1/10) Non comuni (>1/1000, <1/100)	Insomnia, sonnolenza, capogiro Disturbi del sonno, disturbi del gusto
Disturbi dell'apparato respiratorio, toracico e mediastinico	Comuni (>1/100, <1/10)	Sinusiti, sbadigli
Disturbi gastrointestinali	Molto comuni (>1/10) Comuni (>1/100, <1/10)	Nausea Diarrea, stipsi
Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo	Comuni (>1/100, <1/10)	Aumento della sudorazione
Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella	Comuni (>1/100, <1/10)	Disturbi di eiaculazione, impotenza
Generali	Comuni (>1/100, <1/10)	Affaticamento, piresia

Le seguenti reazioni avverse riguardano l'intera classe terapeutica degli SSRI. **Disturbi cardiovascolari:** Ipotensione posturale. **Disturbi del metabolismo e nutrizionali:** Iponatriemia, inappropriata secrezione di ADH. **Disturbi agli occhi:** Visione anormale. **Disturbi gastrointestinali:** Nausea, vomito, secchezza delle fauci, diarrea, anoressia. **Disturbi generali:** Insomnia, capogiro, affaticamento, sonnolenza, reazioni anafilattiche. **Disturbi epato-biliari:** Test di funzionalità epatica anormali. **Disturbi muscoloscheletrici:** Artralgia, mialgia. **Disturbi neurologici:** Convulsioni, tremori, disturbi del movimento, sindrome serotoninergica. **Disturbi psichiatrici:** Allucinazioni, mania, confusione, agitazione, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, irritabilità. **Disturbi renali e urinari:** Ritenzione urinaria. **Disturbi riproduttivi:** Galattorrea, disfunzioni sessuali che includono disturbi dell'eiaculazione, impotenza, anorgasmia. **Disturbi cutanei:** Rash, ecchimosi, prurito, angioedema, sudorazione.

4.9 Sovradosaggio. Tossicità. I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati. Comunque è stato osservato che dosi di 190 mg di escitalopram sono state assunte senza che venisse riportato alcun sintomo grave. **Sintomi.** Sintomi di sovradosaggio con citalopram racemo (> 600 mg): capogiro, tremore, agitazione, sonnolenza, incoscienza, convulsioni, tachicardia, modifiche nell'ECG con variazioni ST-T, allungamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie, depressione respiratoria, vomito, rhabdomiolisi, acidosi metabolica, ipokaemia. Si può prevedere che il sovradosaggio con escitalopram porti a sintomi simili. **Trattamento.** Non esiste un antidoto specifico. È necessario mantenere la pervietà delle vie aeree, assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione. Una lavanda gastrica dovrebbe essere effettuata non appena possibile dopo l'ingestione orale. Considerare l'utilizzo di carbone attivo. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali oltre alle normali misure di supporto sintomatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico: antidepressivi, inibitori selettivi del reuptake della serotonina. Codice ATC: N 06 AB 10. **Meccanismo d'azione.** Escitalopram è un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (5-HT). L'inibizione del reuptake di 5-HT è infatti l'unico probabile meccanismo d'azione in grado di spiegare gli effetti farmacologici e clinici di escitalopram. Escitalopram non ha effetto, o in minima parte, su un numero di recettori inclusi 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D₁ e D₂, adrenergici α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , recettori istaminergici H₁, colinergici muscarinici, per benzodiazepine ed oppioidi.

Efficacia clinica. Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto dei disturbi depressivi maggiori in 3 dei 4 studi controllati in doppio cieco con placebo a breve termine (8 settimane). Nello studio a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute, 274 pazienti che hanno risposto al trattamento di 8 settimane con escitalopram 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati al trattamento con escitalopram con lo stesso dosaggio o al placebo fino a 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo significativamente più lungo libero da ricadute durante le 36 settimane, rispetto a placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento. L'assorbimento è quasi completo ed indipendente dall'assunzione di cibo (il Tempo medio per la massima concentrazione (mean T_{max}) è di 4 ore dopo dosi multiple). Come con citalopram racemo, ci si aspetta che la biodisponibilità assoluta sia di circa l'80%. **Distribuzione.** Il volume apparente di distribuzione (V_{d,β}/F) dopo somministrazione orale è circa 12-26 L/kg. Il legame alle proteine pla-

smatiche è inferiore all'80% per escitalopram e per i suoi metaboliti principali.

Biotrasformazione. Escitalopram è metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati. Entrambi sono farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato e formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. A seguito di dosi multiple le concentrazioni medie dei demetilati e didemetilati metaboliti sono del 28-31% e <5% rispettivamente della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente da CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminazione. La emivita di eliminazione (t_{1/2β}) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl_{ora}) di circa 0.6 L/min. I metaboliti principali hanno una emivita significativamente più lunga. Si prevede che escitalopram ed i suoi principali metaboliti vengano eliminati per entrambe le vie, epatica (metabolica) e renale, con la maggior parte della dose escretata in forma di metaboliti nelle urine. La farmacocinetica è di tipo lineare. I livelli plasmatici allo steady state sono raggiunti in circa 1 settimana. Le concentrazioni medie di 50 nmol/L (Range 20 a 125 nmol/L) allo steady state vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg.

Pazienti anziani (> 65 anni). Sembra che escitalopram venga eliminato più lentamente negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'esposizione sistemica (AUC) negli anziani è di circa 50% più elevata rispetto ai giovani volontari sani (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Funzionalità epatica ridotta. Escitalopram non è stato studiato in pazienti con ridotta funzionalità epatica. L'emivita di citalopram nella forma racema è di circa due volte più lunga (83 vs 37 ore) e la concentrazione allo steady state il 60% più alta nei pazienti con una funzionalità epatica ridotta rispetto ai soggetti con una funzionalità normale. La farmacocinetica dei metaboliti non è stata studiata in questa popolazione. Citalopram è stato dosato con un metodo non-stereoselettivo e pertanto l'entità dell'incremento dell'S-enantiomero farmacologicamente attivo non è nota. Pertanto tali dati devono essere interpretati con cautela (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Funzionalità renale ridotta. In citalopram nella forma racema è stata osservata una emivita più lunga ed un minor aumento dell'esposizione in pazienti con ridotta funzionalità renale (CL_{Cr} 10-53 ml/min). Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non sono state studiate, ma potrebbero essere elevate (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Polimorfismo. È stato osservato che i metabolizzatori lenti, in riferimento al CYP2C19, hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più alta rispetto ai metabolizzatori veloci. Nessuna variazione significativa nell'esposizione è stata osservata nei metabolizzatori lenti nei confronti di CYP2D6 (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

5.3 Dati preclinici di sicurezza. Non è stato effettuato un programma completo di studi preclinici, in quanto gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con Citalopram ed Escitalopram hanno mostrato un profilo simile. Pertanto tutte le informazioni su Citalopram possono essere estrapolate ad Escitalopram. In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato anche tossicità generale. La cardiotoxicità sembra correlata a concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Concentrazioni ematiche di picco *at no-effect-level* erano in eccesso (8 volte) rispetto a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC di Escitalopram era solo di 3/4 volte più alta rispetto a quello ottenuto con i dosaggi clinici. I valori AUC dell'S-enantiomero erano 6/7 volte più alti dell'esposizione raggiunta in clinica. I dati sono probabilmente correlati alla influenza esagerata sulle amine biogeniche, i.e. secondari agli effetti farmacologici primari, che risultano in effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, il meccanismo esatto della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano essere di qualche rilevanza clinica. In alcuni tessuti è stato osservato un incremento nel contenuto in fosfolipidi dopo il trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram e.g., polmone, fegato ed epididimo nei ratti. Questi reperti nel fegato e nell'epididimo sono stati ritrovati in seguito ad esposizioni simili a quelle utilizzate nell'uomo. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi negli animali è stata osservata in associazione con molti farmaci cationici amfifili. Non è noto se questo fenomeno abbia un qualche rilevanza nell'uomo. Nello studio di tossicità sullo sviluppo dei ratti, sono stati osservati effetti embriofossici (riduzione del peso fetale e ritardi reversibili dell'ossificazione) per esposizioni, in termini di AUC, in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta in clinica. Non si sono verificati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Studi pre e post-natali hanno mostrato una sopravvivenza ridotta durante il periodo dell'allattamento per esposizioni in termini di AUC in eccesso rispetto all'esposizione raggiunta in clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Lista degli eccipienti. Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, Silice colloidale anidra, Talco, Sodio croscarmellosio, Magnesio stearato. **Rivestimento:** Ipromellosa, Macrogol 400, Titanio biossido (E-171). **6.2 Incompatibilità.** Non applicabile. **6.3 Validità.** 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione. Nessuna precauzione particolare per la conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di PVC/PE/PVdC/Aluminio (trasparente), con astuccio esterno in cartone: 14, 28, 56, 98 – dose singola, blister perforato: 49x1, 100x1, 500x1 compresse (5, 10, 15, 20 mg). Blister di PVC/PE/PVdC/Aluminio (bianco), con astuccio esterno in cartone: 14, 20, 28, 50, 100, 200 (5, 10, 15, 20 mg). Contenitore in polipropilene: 100 compresse per tutti i dosaggi (5, 10, 15, 20 mg) e 200 compresse per i dosaggi 5 e 10 mg. Non tutte le confezioni sono commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso. Nessuna. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** H. Lundbeck A/S – Othilievej 9 – Copenhagen – Valby – 2500 Danimarca. **Rappresentante per l'Italia:** Lundbeck Italia S.p.A. – Via G. Fara, 35 – 20124 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. 10 mg compresse rivestite con film. (Blister Tristar trasparente): 28 compresse A.I.C. n. 035767060/M. **(Blister Tristar bianco):** 28 compresse A.I.C. n. 035767250/M. **20 mg compresse rivestite con film. (Blister Tristar trasparente):** 28 compresse A.I.C. n. 035767146/M. **(Blister Tristar bianco):** 28 compresse A.I.C. n. 035767375/M.

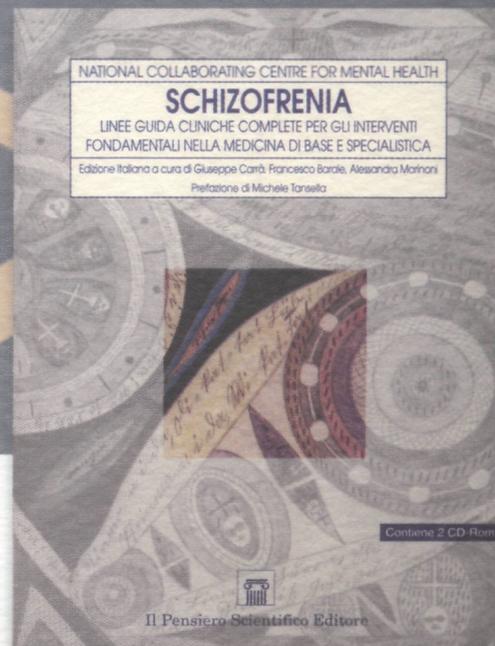
9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. 4 agosto 2003. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DEL MINISTERO DELLA SALUTE.** 29 settembre 2004



Sulla strada giusta

Le linee-guida
del National Institute
for Clinical Excellence
complete di due CD-Rom

Il Pensiero Scientifico Editore
www.pensiero.it





Invited Paper

137

**Schizophrenia, social class and immigrant status:
the epidemiological evidence**

B. Cooper

Original Papers

145

**Sintomi psichiatrici indotti da interferon alfa
in pazienti con epatite virale cronica:
uno studio osservazionale prospettico controllato**

*M.G. Orrù, A. Baita, R. Sitzia, A. Costa, E. Mantoni,
S. Landau, L. Chessa, M.G. Farci, B. Carpiello, C.M. Pariante*

154

**Atteggiamenti verso la malattia mentale
e caratteristiche socio-demografiche:
uno studio in una città del nord Italia**

*C. Buizza, R. Pioli, M. Ponteri, M. Vittorielli,
A. Corradi, N. Mincucci, G. Rossi*

163

**Empathy in general practice consultations:
a qualitative analysis**

R. Wynn

170

**Un'indagine sul pregiudizio e sugli stereotipi
della malattia mentale in due comunità che differiscono
per la "presenza/assenza" di strutture psichiatriche residenziali**

F. Veltro, A. Raimondo, C. Porzio, T. Nugnes, V. Ciampone